

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Xofluza 20 mg comprimidos revestidos por película  
Xofluza 40 mg comprimidos revestidos por película  
Xofluza 80 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Xofluza 20 mg

Cada comprimido contém 20 mg de baloxavir marboxil.

#### Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido contém 77,9 mg de lactose mono-hidratada.  
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### Xofluza 40 mg

Cada comprimido contém 40 mg de baloxavir marboxil.

#### Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido contém 155,8 mg de lactose mono-hidratada.  
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### Xofluza 80 mg

Cada comprimido contém 80 mg de baloxavir marboxil.

#### Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido contém 311,6 mg de lactose mono-hidratada.  
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

### Xofluza 20 mg

Comprimido

Comprimidos revestidos por película brancos a amarelos claro, oblongos, com aproximadamente 8,6 mm de comprimento, com a inscrição “⑩ 772” numa das faces e “20” na outra.

### Xofluza 40 mg

Comprimido

Comprimidos revestidos por película brancos a amarelos claro, oblongos, com aproximadamente 11,1 mm de comprimento, com a inscrição “BXM40” numa das faces.

## Xofluza 80 mg

Comprimido

Comprimidos revestidos por película brancos a amarelos claro, oblongos, com aproximadamente 16,1 mm de comprimento, com a inscrição “BXM80” numa das faces.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

#### Tratamento da gripe

Xofluza está indicado para o tratamento da gripe não complicada, em doentes com idade igual ou superior a 3 semanas.

#### Profilaxia da gripe após exposição

Xofluza está indicado para a profilaxia da gripe após exposição, em indivíduos com idade igual ou superior a 3 semanas.

Xofluza deve ser utilizado de acordo com as recomendações oficiais.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

##### *Tratamento da gripe*

Deve tomar-se uma dose única de baloxavir marboxil assim que possível, nas 48 horas a seguir ao aparecimento do(s) sintoma(s).

##### *Profilaxia da gripe após exposição*

Deve tomar-se uma dose única de baloxavir marboxil assim que possível, nas 48 horas a seguir ao contacto próximo com um indivíduo que se saiba ou se suspeite ter gripe (ver secção 5.1).

##### *Adultos, adolescentes, crianças e lactentes ( $\geq 3$ semanas de idade)*

A dose oral única recomendada de baloxavir marboxil é determinada em função do peso corporal (ver Tabela 1).

Os adultos, adolescentes e crianças que não consigam engolir ou tenham dificuldade em engolir os comprimidos ou que necessitem de administração entérica podem receber tratamento com Xofluza granulado para suspensão oral. Consulte a informação de prescrição de Xofluza granulado para suspensão oral.

**Tabela 1. Posologia de baloxavir marboxil em função do peso corporal do doente ( $\geq 3$  semanas de idade)**

Peso corporal do doente	Dose oral recomendada
< 20 kg	Consulte a informação de prescrição de Xofluza granulado para suspensão oral.
$\geq 20$ kg a < 80 kg	Dose única de 40 mg tomada na forma de 1 comprimido de 40 mg OU 2 comprimidos de 20 mg
$\geq 80$ kg	Dose única de 80 mg tomada na forma de 1 comprimido de 80 mg OU 2 comprimidos de 40 mg

Não existem dados clínicos sobre a utilização de doses repetidas de baloxavir marboxil para o tratamento da gripe não complicada nem para a profilaxia pós-exposição em qualquer época de gripe.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Não é necessário ajuste da dose (ver secção 5.2).

##### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (classe A ou B de Child-Pugh). A segurança e eficácia de baloxavir marboxil não foram estabelecidas em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh).

##### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de baloxavir marboxil em recém-nascidos pré-termo e crianças com idade < 3 semanas não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Via oral. Os comprimidos devem ser tomados com água.

Xofluza pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

Xofluza não deve ser tomado com produtos que contenham catiões polivalentes, tais como laxantes, antiácidos, nem com suplementos orais que contenham ferro, zinco, selénio, cálcio ou magnésio (ver secção 4.5).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Intolerância à lactose

Xofluza contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Efeitos de outros medicamentos no baloxavir marboxil ou no seu metabolito ativo baloxavir

Os produtos que contenham catiões polivalentes podem reduzir as concentrações plasmáticas de baloxavir. Xofluza não deve ser tomado com produtos que contenham catiões polivalentes, tais como laxantes, antiácidos, nem com suplementos orais que contenham ferro, zinco, selénio, cálcio ou magnésio.

### Resposta imunitária ao vírus influenza

Não foram realizados estudos de interação com vacinas da gripe e baloxavir marboxil. Em estudos de gripe adquirida de modo natural, o tratamento com Xofluza não diminuiu a resposta humorada mediada por anticorpos à infecção por influenza.

### População pediátrica

Os estudos de interação apenas foram realizados em adultos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Os dados sobre a utilização de baloxavir marboxil em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Xofluza durante a gravidez.

### Amamentação

Desconhece-se se baloxavir marboxil ou baloxavir são excretados no leite humano. Baloxavir marboxil e os seus metabolitos são excretados no leite de ratos lactantes.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da terapêutica com Xofluza, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Não foram observados efeitos na fertilidade masculina ou feminina em estudos realizados com baloxavir marboxil em animais (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Xofluza sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

Foram observadas reações de hipersensibilidade no contexto pós-comercialização, que incluem notificações de anafilaxia/reações anafiláticas e formas menos graves de reações de hipersensibilidade, incluindo urticária e angioedema. Destas reações adversas, apenas a urticária foi observada em estudos clínicos, na categoria de frequência estimada de “pouco frequente”.

### Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas medicamentosas foram identificadas na experiência pós-comercialização com baloxavir marboxil (Tabela 2), com base em notificações espontâneas de casos e em casos de programas de estudos não intervencionais. As reações adversas medicamentosas estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA, e o cálculo da categoria de frequência correspondente a cada reação adversa medicamentosa baseia-se na seguinte convenção: muito frequente ( $\geq 1/10$ ); frequente ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); pouco frequente ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\,000, < 1/1000$ ); muito rara ( $< 1/10\,000$ ) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 2. Reações adversas medicamentosas da experiência pós-comercialização em doentes adultos, adolescentes e pediátricos**

Classe de sistema de órgãos (SOC)	Reação adversa (termo preferido (TP), MedDRA)	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Anafilaxia	Desconhecida
	Reações anafiláticas	Desconhecida
	Hipersensibilidade	Desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária*	Pouco frequente
	Angioedema	Desconhecida

\*A frequência da urticária baseia-se em dados de ensaios clínicos de estudos em adultos e adolescentes. Os outros TPs listados acima não foram reportados em estudos clínicos.

### População pediátrica

O perfil de segurança de baloxavir marboxil em doentes pediátricos (3 semanas a  $< 12$  anos) foi determinado a partir de dados recolhidos de estudos de tratamento e profilaxia pós-exposição e, para doentes com idade igual ou superior a 5 anos, a partir do estudo de transmissão da gripe entre coabitantes. A Tabela 3 apresenta as reações adversas medicamentosas identificadas na experiência de ensaios clínicos.

Na população pediátrica, foram notificados reação anafilática, anafilaxia, urticária e angioedema (tumefação da face, pálpebra e lábios) em pós-comercialização (ver Tabela 2).

**Tabela 3. Reações adversas medicamentosas em crianças da experiência em ensaios clínicos**

Classe de sistema de órgão (SOC)	Reação adversa (termo preferido (TP), MedDRA)	Frequência
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Frequente
	Vómitos	Frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Frequente

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Foram recebidas notificações de sobredosagem com baloxavir marboxil em ensaios clínicos e durante a experiência pós-comercialização. Na maioria dos casos de sobredosagem notificados, não foram notificadas reações adversas. Os dados são insuficientes para determinar que sintomas são expectáveis como resultado de uma sobredosagem.

#### Tratamento

Não se conhece nenhum antídoto específico para Xofluza. Em caso de sobredosagem, devem iniciar-se cuidados médicos de suporte padrão, com base nos sinais e sintomas do doente.

É improvável que baloxavir seja removido de forma significativa por diálise, devido à elevada ligação às proteínas séricas.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivíricos de uso sistémico, outros antivíricos, código ATC: J05AX25.

#### Mecanismo de ação

Baloxavir marboxil é um profármaco que é convertido por hidrólise em baloxavir, a forma ativa que exerce atividade anti-influenza. Baloxavir atua na endonuclease dependente de cap (CEN), uma enzima específica do vírus influenza na subunidade polimerase acídica (PA) do complexo RNA polimerase viral, inibindo, desta forma, a transcrição dos genomas do vírus influenza, o que resulta na inibição da replicação do vírus influenza.

#### *Atividade in vitro*

A concentração inibitória de 50 % ( $CI_{50}$ ) de baloxavir foi de 1,4 a 3,1 nmol/l para os vírus influenza A e de 4,5 a 8,9 nmol/l para os vírus influenza B, num ensaio de inibição enzimática.

Num ensaio de cultura de células MDCK, a mediana dos valores de concentração efetiva de 50 % ( $CE_{50}$ ) de baloxavir foi de 0,73 nmol/l ( $n=31$ ; intervalo: 0,20-1,85 nmol/L) para estirpes do subtipo A/H1N1, 0,83 nmol/l ( $n=33$ ; intervalo: 0,35-2,63 nmol/l) para estirpes do subtipo A/H3N2 e 5,97 nmol/l ( $n=30$ ; intervalo: 2,67-14,23 nmol/l) para estirpes do tipo B.

Num ensaio de redução do título viral com base em células MDCK, os valores de concentração efetiva de 90 % ( $CE_{90}$ ) de baloxavir encontravam-se no intervalo de 0,46 a 0,98 nmol/l para os vírus do subtipo A/H1N1 e A/H3N2, 0,80 a 3,16 nmol/l para os vírus aviários do subtipo A/H5N1 e A/H7N9 e 2,21 a 6,48 nmol/l para os vírus do tipo B.

#### *Resistência*

Os vírus que contêm mutações PA/I38T/F/M/N/S ou a mutação PA/T20K, selecionados *in vitro* ou em estudos clínicos, apresentam uma suscetibilidade reduzida a baloxavir. As mutações PA/I38T/F/M/N/S conduziram a um aumento nos valores de  $EC_{50}$  que variam entre 11 a 57 vezes para os vírus influenza A, e entre 2 a 8 vezes para os vírus influenza B. A mutação PA/T20K levou a um aumento de 7 vezes no valor de  $CE_{50}$  para o vírus influenza B.

Nos quatro estudos de fase 3 de tratamento da gripe não complicada e um estudo de fase 3b de transmissão da gripe entre coabitantes, não foi detetada resistência ao baloxavir em isolados na linha basal. Nos dois estudos de tratamento com baloxavir marboxil em adultos e adolescentes, foram detetadas mutações PA/I38T/M/N decorrentes do tratamento em 36/370 (9,7 %) e em 15/290 (5,2 %) dos doentes tratados com baloxavir marboxil, não tendo sido detetadas em nenhum doente tratado com placebo.

No estudo de fase 3 em doentes pediátricos com idade entre 1 e < 12 anos (Ministone-2 (CP40563)), foram identificadas mutações PA/I38T/M/S decorrentes do tratamento em 11 de 57 (19,3 %) indivíduos infetados com vírus influenza no grupo de tratamento com baloxavir marboxil.

No estudo de fase 3 em doentes pediátricos com idade < 1 ano (Ministone-1 (CP40559)), foram identificadas mutações PA/I38T e PA/T20K em 2 de 13 (15,4 %) indivíduos infetados com vírus influenza tratados com baloxavir marboxil.

No estudo de fase 3 de profilaxia após exposição (Blockstone (1719T0834)), foram identificadas mutações PA/I38T/M em 10 de 374 (2,7 %) indivíduos tratados com baloxavir marboxil. Não foram detetadas substituições PA/I38 em indivíduos tratados com placebo, à exceção de dois indivíduos que receberam baloxavir marboxil como medicação de resgate.

Num estudo de fase 3b da transmissão da gripe entre coabitantes, foram detetadas mutações decorrentes do tratamento, PA/I38M/N/T, em 15 de 208 doentes iniciais infetados com vírus influenza (7,2 %) no grupo de baloxavir marboxil.

Baloxavir é ativo *in vitro* contra os vírus influenza considerados resistentes a inibidores da neuraminidase, incluindo estirpes com as seguintes mutações: H274Y no A/H1N1, E119V e R292K no A/H3N2, R152K e D198E no vírus de tipo B, H274Y no A/H5N1, R292K no A/H7N9.

## Ensaios clínicos

### *Tratamento da gripe não complicada*

#### *Doentes adultos e adolescentes*

O Capstone 1 (1601T0831) foi um estudo de fase 3 aleatorizado, em dupla ocultação e multicêntrico, realizado no Japão e nos EUA, para avaliar a eficácia e a segurança de uma dose oral única de baloxavir marboxil em comprimido, em comparação com placebo e com oseltamivir, em doentes adultos e adolescentes saudáveis (com idade ≥ 12 anos e ≤ 64 anos) com gripe não complicada. Os doentes foram aleatorizados para receber baloxavir marboxil (os doentes com peso de 40 a < 80 kg receberam 40 mg e os doentes com peso ≥ 80 kg receberam 80 mg), oseltamivir 75 mg duas vezes por dia durante 5 dias (apenas se idade ≥ 20 anos), ou placebo. A administração ocorreu nas 48 horas a seguir ao primeiro aparecimento de sintomas.

Um total de 1436 doentes (dos quais 118 tinham idade ≥ 12 anos e ≤ 17 anos) foram recrutados durante a época da gripe de 2016-2017 no hemisfério norte. A estirpe de vírus influenza predominante neste estudo foi o subtipo A/H3 (84,8 % a 88,1 %), seguida do tipo B (8,3 % a 9,0%) e do subtipo A/H1N1pdm (0,5 % a 3,0 %). O objetivo principal de eficácia foi o tempo até ao alívio dos sintomas (tosse, dor de garganta, cefaleia, congestão nasal, estado febril ou arrepios, dores musculares ou articulares e fadiga). Baloxavir marboxil induziu uma redução estatisticamente significativa do tempo até ao alívio dos sintomas, em comparação com placebo (Tabela 4).

**Tabela 4. Capstone 1: Tempo até ao alívio dos sintomas (baloxavir marboxil vs. placebo), população ITT\***

<b>Tempo até ao alívio dos sintomas (mediana [horas])</b>			
<b>Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC 95 %) N=455</b>	<b>Placebo (IC 95 %) N=230</b>	<b>Diferença entre baloxavir marboxil e placebo (IC 95 % para a diferença)</b>	<b>Valor-p</b>
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

IC: Intervalo de confiança

\*ITT: A população infetada com intenção de tratar consistia em doentes que receberam o medicamento em estudo com diagnóstico confirmado de gripe. A confirmação da gripe foi baseada nos resultados de RT-PCR no Dia 1.

Comparando o grupo de baloxavir marboxil com o grupo de oseltamivir, não houve diferença estatisticamente significativa no tempo até ao alívio dos sintomas (53,5 h e 53,8 h, respetivamente).

A mediana do tempo até ao alívio dos sintomas (IC 95 %) foi de 49,3 horas (44,0; 53,1) e 82,1 horas (69,5; 92,9) para doentes que estiveram sintomáticos por  $> 0$  a  $\leq 24$  horas, e de 66,2 horas (54,4; 74,7) e 79,4 horas (69,0; 91,1) para doentes que estiveram sintomáticos por  $> 24$  a  $\leq 48$  horas, para baloxavir marboxil e placebo, respetivamente.

A mediana do tempo até à resolução da febre em doentes tratados com baloxavir marboxil foi de 24,5 horas (IC 95 %: 22,6; 26,6), em comparação com 42,0 horas (IC 95 %: 37,4; 44,6) nos doentes a receber placebo. Não se observou diferença na duração da febre no grupo de baloxavir marboxil em comparação com o grupo de oseltamivir.

O Capstone 2 (1602T0832) foi um estudo de fase 3 aleatorizado, em dupla ocultação e multicêntrico, para avaliar a eficácia e a segurança de uma dose oral única de baloxavir marboxil em comprimido, em comparação com placebo e com oseltamivir, em doentes adultos e adolescentes (com idade  $\geq 12$  anos) com gripe não complicada, que apresentavam, pelo menos, um fator de hospedeiro predisponente ao desenvolvimento de complicações. Os doentes foram aleatorizados para receber uma dose oral única de baloxavir marboxil (em função do peso, tal como no Capstone 1), oseltamivir 75 mg duas vezes por dia durante 5 dias, ou placebo. A administração ocorreu nas 48 horas a seguir ao primeiro aparecimento de sintomas.

Do total dos 2184 doentes, 59 tinham idade  $\geq 12$  e  $\leq 17$  anos, 446 tinham idade  $\geq 65$  e  $\leq 74$  anos, 142 tinham idade  $\geq 75$  e  $\leq 84$  anos e 14 tinham idade  $\geq 85$  anos. Os vírus influenza predominantes neste estudo foram o subtipo A/H3 (46,9 % a 48,8 %) e influenza B (38,3 % a 43,5 %). O objetivo principal de eficácia foi o tempo até à melhoria dos sintomas de gripe (tosse, dor de garganta, cefaleia, congestão nasal, estado febril ou arrepios, dores musculares ou articulares e fadiga). Baloxavir marboxil induziu uma redução estatisticamente significativa no tempo até à melhoria dos sintomas, em comparação com placebo (Tabela 5).

**Tabela 5. Capstone 2: Tempo até à melhoria dos sintomas de gripe (baloxavir marboxil vs. placebo), população ITTI**

<b>Tempo até à melhoria dos sintomas de gripe (mediana [horas])</b>			
<b>Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC 95 %) N=385</b>	<b>Placebo (IC 95 %) N=385</b>	<b>Diferença entre baloxavir marboxil e placebo (IC 95 % para a diferença)</b>	<b>Valor-p</b>
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Comparando o grupo de baloxavir marboxil com o grupo de oseltamivir, não houve diferença estatisticamente significativa no tempo até à melhoria dos sintomas de gripe (73,2 h e 81,0 h, respectivamente).

A mediana do tempo até à melhoria dos sintomas (IC 95 %) foi de 68,6 horas (62,4; 78,8) e 99,1 horas (79,1; 112,6) para doentes que estiveram sintomáticos por > 0 a ≤ 24 horas e de 79,4 horas (67,9; 96,3) e 106,7 horas (92,7; 125,4) para doentes que estiveram sintomáticos por > 24 a ≤ 48 horas, para baloxavir marboxil e placebo, respectivamente.

Nos doentes infetados com vírus do tipo A/H3, a mediana do tempo até à melhoria dos sintomas de gripe foi inferior no grupo de baloxavir marboxil, em comparação com o grupo de placebo, mas não em comparação com o grupo de oseltamivir (ver Tabela 6). No subgrupo de doentes infetados com vírus do tipo B, a mediana do tempo até à melhoria dos sintomas de gripe foi inferior no grupo de baloxavir marboxil, em comparação com o grupo de placebo e com o grupo de oseltamivir (ver Tabela 6).

**Tabela 6. Tempo até à melhoria dos sintomas em função do subtipo de vírus influenza, população ITTI**

<b>Tempo até à melhoria dos sintomas (horas)</b> <b>Mediana [IC 95 %]</b>			
<b>Vírus</b>	<b>Baloxavir marboxil</b>	<b>Placebo</b>	<b>Oseltamivir</b>
A/H3	75,4 [62,4; 91,6] N= 180	100,4 [88,4; 113,4] N= 185	68,2 [53,9; 81,0] N= 190
B	74,6 [67,4; 90,2] N= 166	100,6 [82,8; 115,8] N= 167	101,6 [90,5; 114,9] N= 148

A mediana do tempo até à resolução da febre foi de 30,8 horas (IC 95 %: 28,2; 35,4) no grupo de baloxavir marboxil, em comparação com 50,7 horas (IC 95 %: 44,6; 58,8) no grupo de placebo. Não se observaram diferenças claras entre o grupo de baloxavir marboxil e o grupo de oseltamivir.

A incidência geral de complicações relacionadas com a gripe (morte, hospitalização, sinusite, otite média, bronquite e/ou pneumonia) foi de 2,8% (11/388 doentes) no grupo de baloxavir marboxil, em comparação com 10,4% (40/386 doentes) no grupo de placebo. A menor incidência geral de complicações relacionadas com a gripe no grupo de baloxavir marboxil do que no grupo de placebo deveu-se maioritariamente a uma menor incidência de bronquite (1,8 % vs. 6,0 %, respectivamente) e de sinusite (0,3 % vs. 2,1 %, respectivamente).

### Doentes pediátricos (idade 1 - < 12 anos)

O estudo Ministone-2 (CP40563) foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico e com controlo ativo, desenhado para avaliar a segurança, a eficácia e a farmacocinética de uma dose oral única de granulado para suspensão oral de baloxavir marboxil, em comparação com oseltamivir, em doentes pediátricos sem outros problemas de saúde (com idade entre 1 e < 12 anos) com sintomas gripais.

Um total de 173 doentes foram aleatorizados na proporção de 2:1 para receberem uma dose oral única de baloxavir marboxil com base no peso corporal (2 mg/kg para doentes com peso < 20 kg ou 40 mg para doentes com ≥ 20 kg) ou oseltamivir (dose baseada no peso corporal) durante 5 dias. Os doentes podiam receber paracetamol de acordo com a necessidade. Foram incluídos no estudo doentes com fatores relacionados com o hospedeiro predisponentes ao desenvolvimento de complicações (14 % (25/173)). A estirpe de vírus influenza predominante neste estudo foi o subtipo A/H3. O objetivo principal foi comparar a segurança de uma dose única de baloxavir marboxil com 5 dias de oseltamivir administrado duas vezes por dia. Um objetivo secundário consistia em comparar a eficácia de baloxavir marboxil com oseltamivir com base nos objetivos de eficácia, incluindo o tempo até ao alívio dos sinais e sintomas de gripe (tosse e sintomas nasais, tempo até ao retorno ao estado de saúde e atividade normais e duração da febre).

O tempo até ao alívio dos sinais e sintomas de gripe foi semelhante entre o grupo de baloxavir marboxil (mediana de 138,1 horas [IC 95 %: 116,6; 163,2]) e o grupo de oseltamivir (mediana de 150 horas [IC 95 %: 115,0; 165,7]) (ver Tabela 7).

**Tabela 7 Tempo até ao alívio dos sinais e sintomas de gripe, população ITTI**

<b>Tempo até ao alívio dos sintomas (mediana [horas])</b>	
<b>Baloxavir marboxil (IC 95 %) N=80</b>	<b>Oseltamivir (IC 95 %) N=43</b>
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

A mediana da duração da febre foi semelhante no grupo de baloxavir marboxil (41,2 horas [IC 95 %: 24,5; 45,7]) e no grupo de oseltamivir (46,8 horas [IC 95 %: 30,0; 53,5]).

A incidência geral de complicações relacionadas com a gripe (morte, hospitalização, pneumonia, bronquite, sinusite, otite média, encefalite/encefalopatia, convulsões febris, miosite) foi de 7,4 % (6/81 doentes) no grupo de baloxavir marboxil e de 7 % (3/43 doentes) no grupo de oseltamivir. A incidência de otite média foi de 3,7 % (3/81 doentes) no grupo de baloxavir marboxil e de 4,7 % (2/43 doentes) no grupo de oseltamivir. Houve um doente com sinusite, um doente com pneumonia e um doente com bronquite no grupo de baloxavir marboxil e um doente com convulsões febris no grupo de oseltamivir.

### Doentes pediátricos (idade < 1 ano)

O estudo Ministone-1 (CP40559) foi um estudo multicêntrico, de braço único e aberto para avaliar a segurança, farmacocinética e eficácia de uma dose oral única de baloxavir marboxil em doentes pediátricos (idade < 1 ano) com sintomas gripais. O doente mais jovem recrutado tinha 3 semanas de idade. A extrapolação da eficácia para < 1 ano baseou-se na correspondência da exposição de adultos e crianças mais velhas.

Um total de 48 doentes receberam uma dose oral única de baloxavir marboxil com base no peso corporal e na idade (2 mg/kg para doentes ≥ 3 meses (N=39), 1 mg/kg para doentes ≥ 4 semanas a < 3 meses (N=8) e 1 mg/kg para doentes < 4 semanas (N=1)). A estirpe de vírus influenza predominante neste estudo foi o subtipo A/H3. O objetivo principal foi avaliar a segurança e a farmacocinética de

uma dose oral única de baloxavir marboxil. Um objetivo secundário foi avaliar a eficácia de baloxavir marboxil com base nos objetivos de eficácia, incluindo o tempo até ao alívio dos sinais e sintomas de gripe (tosse e sintomas nasais, tempo até ao retorno ao estado de saúde e atividade normais e duração da febre). Não foram identificadas novas preocupações de segurança.

#### *Profilaxia da gripe após exposição*

O Blockstone (1719T0834) foi um estudo de fase 3 aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico, com 749 indivíduos, realizado no Japão, para avaliar a eficácia e segurança de uma dose oral única de baloxavir marboxil em comprimido ou em granulado, em comparação com placebo, na profilaxia da gripe após exposição. Os indivíduos eram contatos coabitantes de doentes iniciais infetados com influenza.

Um total de 607 indivíduos com idade  $\geq 12$  anos e 142 indivíduos entre 1 e  $< 12$  anos receberam baloxavir marboxil numa dose em função do peso, tal como nos estudos de tratamento, ou placebo. A maioria dos indivíduos (73,0%) foram recrutados nas 24 horas a seguir ao aparecimento dos sintomas no grupo dos doentes iniciais. As estirpes predominantes de vírus influenza nos doentes iniciais foram o subtipo A/H3 (48,6%) e o subtipo A/H1N1pdm (47,5%), seguidos do influenza B (0,7%).

O objetivo principal de eficácia consistiu na proporção de indivíduos coabitantes que foram infetados com o vírus influenza e que apresentavam febre e, pelo menos, um sintoma respiratório no período do dia 1 ao dia 10.

Ocorreu uma redução estatisticamente significativa na proporção de indivíduos com gripe clínica confirmada em laboratório, de 13,6 % no grupo de placebo para 1,9 % no grupo de baloxavir marboxil (ver Tabela 8).

**Tabela 8. Proporção de indivíduos com vírus influenza, febre e, pelo menos, um sintoma respiratório (baloxavir vs. placebo)**

<b>Proporção de indivíduos com vírus influenza, febre e, pelo menos, um sintoma respiratório (%) na população de intenção de tratar modificada (mITT)*</b>			
<b>Baloxavir marboxil (IC 95 %)</b>	<b>Placebo (IC 95 %)</b>	<b>Razão de risco ajustada (IC 95 %)</b>	<b>Valor-p</b>
N=374 1,9 (0,8; 3,8)	N=375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
<b>Proporção de indivíduos com idade <math>\geq 12</math> anos com vírus influenza, febre e, pelo menos, um sintoma respiratório (%)</b>			
N = 303 1,3 (0,4; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
<b>Proporção de indivíduos com idade entre 1 e <math>&lt; 12</math> anos com vírus influenza, febre e, pelo menos, um sintoma respiratório (%)</b>			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

\* mITT: intenção de tratar modificada. A população mITT incluiu todos os indivíduos aleatorizados que receberam o medicamento em estudo e tinham disponíveis dados de eficácia pós-basais entre os membros coabitantes de doentes iniciais infetados por influenza. A população mITT foi analisada como aleatorizada

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após administração oral, baloxavir marboxil é extensamente convertido no seu metabolito ativo, baloxavir. A concentração plasmática de baloxavir marboxil é muito baixa ou inferior ao limite de quantificação (< 0,100 ng/ml).

Os parâmetros farmacocinéticos do baloxavir foram caracterizados em indivíduos adultos saudáveis e em doentes com sintomas gripais. A farmacocinética do baloxavir foi melhor descrita por um modelo farmacocinético populacional com um modelo de dois compartimentos com processos de absorção e eliminação de primeira ordem, incluindo um modelo  $E_{max}$  sigmoide para quantificar a maturação da depuração com a idade em lactentes. Verificou-se que o peso corporal e a raça têm um efeito significativo na farmacocinética.

Em adultos, após uma administração única de baloxavir marboxil nas doses terapêuticas, a  $AUC_{0-\infty}$  média estimada do baloxavir foi de 9580 e 4750 ng.hr/ml e a  $C_{max}$  média estimada foi de 95,2 e 62,4 ng/ml nas populações asiática e não asiática, respectivamente.

Após uma administração oral única de 80 mg de baloxavir marboxil, o tempo para atingir a concentração plasmática máxima ( $T_{max}$ ) é, aproximadamente, de 4 horas em jejum. A biodisponibilidade absoluta de baloxavir após administração oral de baloxavir marboxil não foi estabelecida.

### Efeito dos alimentos

Num estudo do efeito dos alimentos, após a administração de baloxavir marboxil numa dose de 40 mg em voluntários saudáveis, a concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) e a área sob a curva ( $AUC_{0-\infty}$ ) do baloxavir diminuíram em 48% (média geométrica (CV %) de 67,6 (40,0) vs. 130 (24,1) ng/ml) e em 36% (média geométrica (DP) de 4540 (38,8) vs. 7090 (19,6) ng.hr/ml) na presença de alimentos (com uma refeição de cerca de 400 a 500 kcal, incluindo 150 kcal provenientes de gordura) em comparação com o jejum, respectivamente. O  $T_{max}$  não alterou na presença de alimentos. Em estudos clínicos, não houve diferenças clinicamente relevantes na eficácia quando o baloxavir marboxil foi administrado com ou sem alimentos.

### Distribuição

Num estudo *in vitro*, a ligação de baloxavir às proteínas séricas humanas, principalmente a albumina, foi de 92,9 % a 93,9 %. O volume de distribuição aparente de baloxavir durante a fase de eliminação terminal ( $Vz/F$ ) após uma administração oral única de baloxavir marboxil é aproximadamente de 1180 l em indivíduos caucasianos e de 647 l em indivíduos japoneses. As estimativas dos parâmetros farmacocinéticos populacionais foram de 260 l para o volume periférico de distribuição aparente ( $Vp/F$ ) e 489 l e 735 l para o volume central de distribuição aparente ( $Vc/F$ ) nas populações asiática e não asiática, respectivamente.

### Biotransformação

Baloxavir é metabolizado principalmente pela UGT1A3 para formar um glucorónido, com uma contribuição menor do CYP3A4 para formar um sulfóxido.

### Estudos de interação fármaco-fármaco

Com base em estudos de interação medicamentosa *in vitro* e *in vivo*, não é expectável que baloxavir marboxil e baloxavir inibam isoenzimas da família do CYP ou da UGT ou provoquem uma indução relevante das enzimas do CYP.

Com base em estudos de transportadores *in vitro* e em estudos de interação medicamentosa *in vivo*, não são expectáveis interações farmacocinéticas entre baloxavir marboxil ou baloxavir e medicamentos que sejam substratos dos seguintes transportadores: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, ou MATE2K.

#### Excreção

Após uma administração oral única de 40 mg de baloxavir marboxil marcado com C<sup>14</sup>, a proporção da radioatividade total excretada nas fezes foi de 80,1 % da dose administrada, sendo que a urina representa 14,7 % (3,3 % e 48,7 % da dose administrada foi excretada na forma de baloxavir na urina e nas fezes, respetivamente).

#### Eliminação

As análises farmacocinéticas populacionais estimaram uma depuração oral aparente (CL/F) de 5,47 l/h e 11,02 l/h para o baloxavir nas populações asiática e não asiática, respetivamente.

A semivida de eliminação terminal aparente ( $t_{1/2,z}$ ) de baloxavir após uma administração oral única de baloxavir marboxil é de 79,1, 50,3 e 29,4 horas em indivíduos caucasianos adultos, adolescentes e pediátricos, respetivamente. Com base na análise farmacocinética populacional, a depuração oral aparente (CL/F) e o volume de distribuição aparente para o compartimento central (Vc/F) de baloxavir aumentaram com o peso corporal com diferentes expoentes, por isso a semivida é mais curta em doentes com peso corporal mais baixo (ou seja, um  $t_{1/2}$  mais curto em doentes pediátricos em comparação com adultos) (consulte a Tabela 9 e a subsecção “Raça” abaixo).

**Tabela 9 Semivida de baloxavir por idade e raça**

	< 12 anos de idade		≥ 12 anos de idade	
	Não asiáticos	Asiáticos	Não asiáticos	Asiáticos
<b><math>t_{1/2}</math> (h) Média (DP)</b>	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

#### Linearidade/não linearidade

Após uma administração oral única de baloxavir marboxil, baloxavir apresenta uma farmacocinética linear no intervalo de dose de 6 mg a 80 mg.

#### Populações especiais

##### *Peso corporal*

Com base na análise farmacocinética populacional, o peso corporal é uma covariável significativa na farmacocinética de baloxavir, independentemente da idade. As recomendações posológicas de baloxavir marboxil baseiam-se no peso corporal, quer em doentes adultos quer em doentes pediátricos (ver secção 4.2).

##### *Género*

Numa análise farmacocinética populacional, não se identificou um efeito clinicamente significativo do género na farmacocinética de baloxavir. Não é necessário ajuste posológico com base no género.

##### *Raça*

Com base numa análise farmacocinética populacional, a raça é uma covariável independente da idade na CL/F e Vc/F de baloxavir, além do peso corporal; no entanto, não é necessário ajuste posológico com base na raça.

### *Idade*

Numa análise farmacocinética populacional utilizando concentrações plasmáticas de baloxavir de estudos clínicos em indivíduos com idades entre 1 e 85 anos, a idade não foi identificada como uma covariável relevante para a farmacocinética de baloxavir. Numa análise farmacocinética populacional que incluiu 57 doentes pediátricos com menos de 1 ano de idade, a idade influenciou significativamente a CL/F do baloxavir; tendo sido estimada uma semivida de maturação de 38,3 semanas. Contudo, não é necessário ajuste posológico de baloxavir marboxil com base na idade.

### *População pediátrica*

Foram obtidos dados farmacocinéticos de baloxavir em doentes com idades entre 3 semanas e < 12 anos. O regime posológico ajustado ao peso corporal (2 mg/kg até 20 kg e 40 mg para ≥ 20 kg) origina exposições a baloxavir semelhantes às doses terapêuticas de baloxavir marboxil em adultos (40 mg em doentes adultos < 80 kg e 80 mg em doentes adultos ≥ 80 kg), em populações asiáticas e não asiáticas (ver Tabela 10).

**Tabela 10.** Parâmetros farmacocinéticos médios (5º–95º percentil) do baloxavir em doentes não asiáticos com idade igual ou superior a 3 semanas a receber uma única administração oral de baloxavir marboxil.

Grupo etário	Grupo de dose*	N	AUC <sub>0-inf</sub> (ng.hr/ml)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	C <sub>72</sub> (ng/ml)	T <sub>máx</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
22 - < 28 dias	1 mg/kg**	1	2640 [NA;NA]***	66,9 [NA;NA]	8,71 [NA;NA]	5 [NA;NA]	23,4 [NA;NA]
28 dias - < 3 meses	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 meses - < 1 ano	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 anos	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 anos	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 anos	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 anos e superior	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]

\* Os grupos de dose baseiam-se no peso corporal: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

\*\* Para categorias de idade sem observações farmacocinéticas na dose recomendada de baloxavir marboxil, a modelagem farmacocinética populacional prevê que uma dose de 2 mg/kg em crianças de 22 dias a 3 meses de idade produz uma exposição semelhante à de adultos e crianças mais velhas.

\*\*\*NA: Não disponível

A farmacocinética de baloxavir em doentes pediátricos com idade < 3 semanas não foi estabelecida.

### *Idosos*

Os dados farmacocinéticos obtidos de 181 doentes com idade  $\geq 65$  anos mostram que a exposição ao baloxavir no plasma foi semelhante àquela em doentes com idade  $\geq 12$  a 64 anos.

### *Compromisso hepático*

Não se observaram diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de baloxavir em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (classe A e B de Child-Pugh), em comparação com controlos saudáveis com função hepática normal.

### *Compromisso renal*

Os efeitos do compromisso renal na farmacocinética de baloxavir marboxil ou baloxavir não foram avaliados. Não é expectável que o compromisso renal altere a eliminação de baloxavir marboxil ou baloxavir.

A farmacocinética em doentes com compromisso hepático grave não foi avaliada (ver secção 4.2).

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, de toxicidade aguda e de dose repetida.

Foi observado prolongamento de PT e APTT em ratos, com exposições pelo menos iguais à exposição humana, com base na  $AUC_{0-24h}$  sob condições experimentais específicas, isto é, quando em jejum e quando o alimento foi autoclavado ou sujeito a radiação, resultando em condições limitantes/deficientárias de vitamina K. Estes efeitos não foram observados em estudos em macacos com duração até 4 semanas na dose mais elevada testada, equivalente a 8 vezes a exposição humana com base na  $AUC_{0-24h}$ . Estes são considerados de relevância clínica limitada.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com baloxavir marboxil.

O profármaco baloxavir marboxil e a sua forma ativa, baloxavir, não foram considerados genotóxicos, dado que tiveram resultados negativos em testes da mutação reversa bacteriana, em testes de micronúcleos com células de mamífero em cultura, e uma vez que baloxavir marboxil teve resultados negativos num teste de micronúcleos *in vivo* em roedores.

Baloxavir marboxil não teve efeitos na fertilidade quando administrado oralmente a ratos macho e fêmea, originando uma exposição equivalente a 5 vezes a exposição no ser humano, com base na  $AUC_{0-24h}$ .

Baloxavir marboxil não provocou malformações em ratos ou coelhos.

O estudo de desenvolvimento embriofetal com baloxavir marboxil oral em ratos com doses diárias entre os dias 6 e 17 da gestação não revelou sinais de toxicidade materna ou fetal até à dose mais elevada testada, originando uma exposição equivalente a 5 vezes a exposição no ser humano, com base na  $AUC_{0-24h}$ .

Em coelhos, uma dose originando uma exposição equivalente a 14 vezes a exposição no ser humano, com base na  $AUC_{0-24h}$ , após a dose máxima recomendada no ser humano provocou toxicidade materna, resultando em abortos espontâneos, e um aumento significativo na incidência de fetos com uma alteração no esqueleto (costela cervical). As alterações no esqueleto foram reabsorvidas durante o processo de crescimento da vértebra cervical adjacente. Uma dose originando uma exposição equivalente a 6 vezes a exposição no ser humano, com base na  $AUC_{0-24h}$ , em coelhos, não provocou efeitos adversos.

O estudo pré- e pós-natal em ratos não demonstrou acontecimentos adversos relacionados com baloxavir marboxil nas mães e nas crias até à dose mais elevada testada, originando uma exposição equivalente a 5 vezes a exposição no ser humano, com base na  $AUC_{0-24h}$ .

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada  
Croscarmelose sódica (E468)  
Povidona K25 (E1201)  
Celulose microcristalina (E460)  
Esteril fumarato de sódio

#### Revestimento por película

Hipromelose (E464)  
Talco (E553b)  
Dióxido de titânio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

*Xofluza 20 mg e 40 mg comprimidos revestidos por película*  
7 anos

*Xofluza 80 mg comprimidos revestidos por película*  
5 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Embalagem blister (OPA/folha de alumínio/PVC, selada com folha de alumínio).

#### Apresentações

#### *Xofluza 20 mg comprimidos revestidos por película*

1 blister contendo 2 comprimidos revestidos por película

#### *Xofluza 40 mg comprimidos revestidos por película*

1 blister contendo 1 comprimido revestido por película  
1 blister contendo 2 comprimidos revestidos por película

#### *Xofluza 80 mg comprimidos revestidos por película*

1 blister contendo 1 comprimido revestido por película

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 7 de janeiro de 2021

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xofluza 2 mg/ml granulado para suspensão oral

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Suspensão oral com 2 mg/ml de baloxavir marboxil.

### Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada 20 ml de suspensão oral contêm 1,03 mmol (ou 23,6 mg) de sódio e 700 mg de maltitol.  
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Granulado para suspensão oral.

Granulado branco a amarelo-claro.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

#### Tratamento da gripe

Xofluza está indicado para o tratamento da gripe não complicada, em doentes com idade igual ou superior a 3 semanas.

#### Profilaxia da gripe após exposição

Xofluza está indicado para a profilaxia da gripe após exposição, em indivíduos com idade igual ou superior a 3 semanas.

Xofluza deve ser utilizado de acordo com as recomendações oficiais.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

##### *Tratamento da gripe*

Deve tomar-se uma dose única de baloxavir marboxil assim que possível, nas 48 horas a seguir ao aparecimento do(s) sintoma(s).

##### *Profilaxia da gripe após exposição*

Deve tomar-se uma dose única de baloxavir marboxil assim que possível, nas 48 horas a seguir ao contacto próximo com um indivíduo que se saiba ou se suspeite ter gripe (ver secção 5.1).

*Adultos, adolescentes, crianças e lactentes ( $\geq 3$  semanas de idade)*

A dose oral única recomendada de baloxavir marboxil é determinada em função do peso corporal (ver Tabela 1).

Os adultos, adolescentes e crianças com peso  $\geq 20$  kg e que consigam deglutiir comprimidos podem, em alternativa, receber tratamento com comprimidos de Xofluza na dose de 40 mg ou 80 mg, dependendo do peso corporal do doente. Consulte as informações relativas à posologia no RCM de Xofluza comprimidos.

**Tabela 1. Posologia de baloxavir marboxil em função do peso corporal do doente ( $\geq 3$  semanas de idade)**

Peso corporal	Dose única recomendada de suspensão oral	Volume de suspensão oral*
< 20 kg	2 mg por kg de peso corporal	1 ml por kg de peso corporal
$\geq 20$ kg a < 80 kg	40 mg	20 ml
$\geq 80$ kg	80 mg	40 ml**

\* O volume de suspensão no frasco após a reconstituição é de 22 ml. O volume exato a administrar deve ser medido com o(s) doseador(es) oral(ais) incluído(s) na embalagem. Por exemplo, 20 ml de suspensão fornece a dose única recomendada de 40 mg

\*\* A dose requer 2 frascos de Xofluza granulado para suspensão oral

Não existem dados clínicos sobre a utilização de doses repetidas de baloxavir marboxil para o tratamento da gripe não complicada nem para a profilaxia pós-exposição em qualquer época de gripe.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2).

##### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (classe A ou B de Child-Pugh). A segurança e eficácia de baloxavir marboxil não foram estabelecidas em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh).

##### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de baloxavir marboxil em recém-nascidos pré-termo e crianças com idade < 3 semanas não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

## Modo de administração

Uso oral ou entérico.

Xofluza pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2). O granulado para suspensão oral e a suspensão oral final não devem ser misturados com alimentos. Qualquer mistura fora das recomendações é da responsabilidade do profissional de saúde ou do utilizador.

Xofluza não deve ser tomado com produtos que contenham catiões polivalentes, tais como laxantes, antiácidos, nem com suplementos orais que contenham ferro, zinco, selénio, cálcio ou magnésio (ver secção 4.5).

Recomenda-se que Xofluza granulado para suspensão oral seja reconstituído por um profissional de saúde antes da dispensa. Se o doente ou cuidador preparar a suspensão oral, deve ser aconselhado a ler as instruções de utilização antes da preparação e administração.

Para instruções acerca da reconstituição do granulado de Xofluza antes da administração, ver secção 6.6.

Após a reconstituição, a suspensão tem um aspetto branco-acinzentado, branco a amarelo-claro opaco.

A dose recomendada pode ser administrada através de uma sonda de nutrição entérica. A sonda deve ser lavada com água antes e após a administração de Xofluza. Siga as instruções do fabricante da sonda de alimentação para a administração do medicamento, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Sódio

Este medicamento contém 23,6 mg de sódio por 20 ml de suspensão oral, equivalente a 1,2 % da dose diária máxima de 2 g de sódio na dieta recomendada pela OMS para um adulto.

#### Maltitol

Este medicamento contém 700 mg de maltitol por 20 ml de suspensão oral. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Efeitos de outros medicamentos no baloxavir marboxil ou no seu metabolito ativo baloxavir

Os produtos que contenham catiões polivalentes podem reduzir as concentrações plasmáticas de baloxavir. Xofluza não deve ser tomado com produtos que contenham catiões polivalentes, tais como laxantes, antiácidos, nem com suplementos orais que contenham ferro, zinco, selénio, cálcio ou magnésio.

#### Resposta imunitária ao vírus influenza

Não foram realizados estudos de interação com vacinas da gripe e baloxavir marboxil. Em estudos de gripe adquirida de modo natural, o tratamento com Xofluza não diminuiu a resposta humoral mediada por anticorpos à infecção por influenza.

## População pediátrica

Os estudos de interação apenas foram realizados em adultos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Os dados sobre a utilização de baloxavir marboxil em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Xofluza durante a gravidez.

### Amamentação

Desconhece-se se baloxavir marboxil ou baloxavir são excretados no leite humano. Baloxavir marboxil e os seus metabolitos são excretados no leite de ratos lactantes.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da terapêutica com Xofluza, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Não foram observados efeitos na fertilidade masculina ou feminina em estudos realizados com baloxavir marboxil em animais (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Xofluza sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

Foram observadas reações de hipersensibilidade no contexto pós-comercialização, que incluem notificações de anafilaxia/reacções anafiláticas e formas menos graves de reacções de hipersensibilidade, incluindo urticária e angioedema. Destas reacções adversas, apenas a urticária foi observada em estudos clínicos, na categoria de frequência estimada de “pouco frequente”.

### Lista tabelada de reacções adversas

As seguintes reacções adversas medicamentosas foram identificadas na experiência pós-comercialização com baloxavir marboxil (Tabela 2), com base em notificações espontâneas de casos e em casos de programas de estudos não intervencionais. As reacções adversas medicamentosas estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA, e o cálculo da categoria de frequência correspondente a cada reacção adversa medicamentosa baseia-se na seguinte convenção: muito frequente ( $\geq 1/10$ ); frequente ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); pouco frequente ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\,000, < 1/1000$ ); muito rara ( $< 1/10\,000$ ) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de frequência, as reacções adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 2. Reações adversas medicamentosas da experiência pós-comercialização em doentes adultos, adolescentes e pediátricos**

Classe de sistema de órgão (SOC)	Reação adversa (termo preferido (TP), MedDRA)	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Anafilaxia	Desconhecida
	Reações anafiláticas	Desconhecida
	Hipersensibilidade	Desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária*	Pouco frequente
	Angioedema	Desconhecida

\*A frequência da urticária baseia-se em dados de ensaios clínicos de estudos em adultos e adolescentes. Os outros TPs listados acima não foram reportados em estudos clínicos.

### População pediátrica

O perfil de segurança de baloxavir marboxil em doentes pediátricos (3 semanas a < 12 anos) foi determinado a partir de dados recolhidos de estudos de tratamento e profilaxia pós-exposição e, para doentes com idade igual ou superior a 5 anos, a partir do estudo de transmissão da gripe entre coabitantes. A Tabela 3 apresenta as reações adversas medicamentosas identificadas na experiência de ensaios clínicos.

Na população pediátrica, foram notificados reação anafilática, anafilaxia, urticária e angioedema (tumefação da face, pálpebra e lábios) em pós-comercialização (ver Tabela 2).

**Tabela 3. Reações adversas medicamentosas em crianças da experiência em ensaios clínicos**

Classe de sistema de órgão (SOC)	Reação adversa (termo preferido (TP), MedDRA)	Frequência
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Frequente
	Vómitos	Frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Frequente

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Foram recebidas notificações de sobredosagem com baloxavir marboxil em ensaios clínicos e durante a experiência pós-comercialização. Na maioria dos casos de sobredosagem notificados, não foram notificadas reações adversas. Os dados são insuficientes para determinar que sintomas são expectáveis como resultado de uma sobredosagem.

### Tratamento

Não se conhece nenhum antídoto específico para Xofluza. Em caso de sobredosagem, devem iniciar-se cuidados médicos de suporte padrão, com base nos sinais e sintomas do doente.

É improvável que baloxavir seja removido de forma significativa por diálise, devido à elevada ligação às proteínas séricas.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivíricos de uso sistémico, outros antivíricos, código ATC: J05AX25.

#### Mecanismo de ação

Baloxavir marboxil é um profármaco que é convertido por hidrólise em baloxavir, a forma ativa que exerce atividade anti-influenza. Baloxavir atua na endonuclease dependente de cap (CEN), uma enzima específica do vírus influenza na subunidade polimerase acídica (PA) do complexo RNA polimerase viral, inibindo, desta forma, a transcrição dos genomas do vírus influenza, o que resulta na inibição da replicação do vírus influenza.

#### *Atividade in vitro*

A concentração inibitória de 50 % ( $CI_{50}$ ) de baloxavir foi de 1,4 a 3,1 nmol/l para os vírus influenza A e de 4,5 a 8,9 nmol/l para os vírus influenza B, num ensaio de inibição enzimática.

Num ensaio de cultura de células MDCK, a mediana dos valores de concentração efetiva de 50 % ( $CE_{50}$ ) de baloxavir foi de 0,73 nmol/l (n=31; intervalo: 0,20-1,85 nmol/L) para estirpes do subtipo A/H1N1, 0,83 nmol/l (n=33; intervalo: 0,35-2,63 nmol/l) para estirpes do subtipo A/H3N2 e 5,97 nmol/l (n=30; intervalo: 2,67-14,23 nmol/l) para estirpes do tipo B.

Num ensaio de redução do título viral com base em células MDCK, os valores de concentração efetiva de 90 % ( $CE_{90}$ ) de baloxavir encontravam-se no intervalo de 0,46 a 0,98 nmol/l para os vírus do subtipo A/H1N1 e A/H3N2, 0,80 a 3,16 nmol/l para os vírus aviários do subtipo A/H5N1 e A/H7N9 e 2,21 a 6,48 nmol/l para os vírus do tipo B.

#### *Resistência*

Os vírus que contêm mutações PA/I38T/F/M/N/S ou a mutação PA/T20K, selecionados *in vitro* ou em estudos clínicos, apresentam uma suscetibilidade reduzida a baloxavir. As mutações PA/I38T/F/M/N/S levaram a um aumento nos valores de  $EC_{50}$  que variam entre 11 a 57 vezes para os vírus influenza A, e entre 2 a 8 vezes para os vírus influenza B. A mutação PA/T20K levou a um aumento de 7 vezes no valor de  $CE_{50}$  para o vírus influenza B.

Nos quatro estudos de fase 3 de tratamento da gripe não complicada e um estudo de fase 3b de transmissão da gripe entre coabitantes, não foi detetada resistência ao baloxavir em isolados na linha de base. Nos dois estudos de tratamento com baloxavir marboxil em adultos e adolescentes, foram detetadas mutações PA/I38T/M/N decorrentes do tratamento em 36/370 (9,7 %) e em 15/290 (5,2 %) dos doentes tratados com baloxavir marboxil, não tendo sido detetadas em nenhum doente tratado com placebo.

No estudo de fase 3 em doentes pediátricos com idade entre 1 e < 12 anos (Ministone-2 (CP40563)), foram identificadas mutações PA/I38T/M/S decorrentes do tratamento em 11 de 57 (19,3 %) indivíduos infetados com vírus influenza no grupo de tratamento com baloxavir marboxil.

No estudo de fase 3 em doentes pediátricos com idade < 1 ano (Ministone-1 (CP40559)), foram identificadas mutações PA/I38T e PA/T20K em 2 de 13 (15,4 %) indivíduos infetados com vírus influenza tratados com baloxavir marboxil.

No estudo de fase 3 de profilaxia após exposição (Blockstone (1719T0834)), foram identificadas mutações PA/I38T/M em 10 de 374 (2,7 %) indivíduos tratados com baloxavir marboxil. Não foram detetadas substituições PA/I38 em indivíduos tratados com placebo, à exceção de dois indivíduos que receberam baloxavir marboxil como medicação de resgate.

Num estudo de fase 3b da transmissão da gripe entre coabitantes, foram detetadas mutações decorrentes do tratamento, PA/I38M/N/T, em 15 de 208 doentes iniciais infetados com vírus influenza (7,2 %) no grupo de baloxavir marboxil.

Baloxavir é ativo *in vitro* contra os vírus influenza considerados resistentes a inibidores da neuraminidase, incluindo estírpes com as seguintes mutações: H274Y no A/H1N1, E119V e R292K no A/H3N2, R152K e D198E no vírus de tipo B, H274Y no A/H5N1, R292K no A/H7N9.

### Ensaios clínicos

#### *Tratamento da gripe não complicada*

#### Doentes adultos e adolescentes

O Capstone 1 (1601T0831) foi um estudo de fase 3 aleatorizado, em dupla ocultação e multicêntrico, realizado no Japão e nos EUA, para avaliar a eficácia e a segurança de uma dose oral única de baloxavir marboxil em comprimido, em comparação com placebo e com oseltamivir, em doentes adultos e adolescentes saudáveis (com idade  $\geq 12$  anos e  $\leq 64$  anos) com gripe não complicada. Os doentes foram aleatorizados para receber baloxavir marboxil (os doentes com peso de 40 a  $< 80$  kg receberam 40 mg e os doentes com peso  $\geq 80$  kg receberam 80 mg), oseltamivir 75 mg duas vezes por dia durante 5 dias (apenas se idade  $\geq 20$  anos), ou placebo. A administração ocorreu nas 48 horas a seguir ao primeiro aparecimento de sintomas.

Um total de 1436 doentes (dos quais 118 tinham idade  $\geq 12$  anos e  $\leq 17$  anos) foram recrutados durante a época da gripe de 2016-2017 no hemisfério norte. A estírpe de vírus influenza predominante neste estudo foi o subtipo A/H3 (84,8 % a 88,1 %), seguida do tipo B (8,3 % a 9,0 %) e do subtipo A/H1N1pdm (0,5 % a 3,0 %). O objetivo principal de eficácia foi o tempo até ao alívio dos sintomas (tosse, dor de garganta, cefaleia, congestão nasal, estado febril ou arrepios, dores musculares ou articulares e fadiga). Baloxavir marboxil induziu uma redução estatisticamente significativa do tempo até ao alívio dos sintomas, em comparação com placebo (Tabela 4).

**Tabela 4. Capstone 1: Tempo até ao alívio dos sintomas (baloxavir marboxil vs. placebo), população ITTI\***

Tempo até ao alívio dos sintomas (mediana [horas])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC 95 %) N=455	Placebo (IC 95 %) N=230	Diferença entre baloxavir marboxil e placebo (IC 95 % para a diferença)	Valor-p
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

IC: Intervalo de confiança

\*ITTI: A população infetada com intenção de tratar consistia em doentes que receberam o medicamento em estudo com diagnóstico confirmado de gripe. A confirmação da gripe foi baseada nos resultados de RT-PCR no Dia 1.

Comparando o grupo de baloxavir marboxil com o grupo de oseltamivir, não houve diferença estatisticamente significativa no tempo até ao alívio dos sintomas (53,5 h e 53,8 h, respetivamente).

A mediana do tempo até ao alívio dos sintomas (IC 95 %) foi de 49,3 horas (44,0; 53,1) e 82,1 horas (69,5; 92,9) para doentes que estiveram sintomáticos por  $> 0$  a  $\leq 24$  horas, e de 66,2 horas (54,4, 74,7) e 79,4 horas (69,0, 91,1) para doentes que estiveram sintomáticos por  $> 24$  a  $\leq 48$  horas, para baloxavir marboxil e placebo, respetivamente.

A mediana do tempo até à resolução da febre em doentes tratados com baloxavir marboxil foi de 24,5 horas (IC 95 %: 22,6; 26,6), em comparação com 42,0 horas (IC 95 %: 37,4; 44,6) nos doentes a

receber placebo. Não se observou diferença na duração da febre no grupo de baloxavir marboxil em comparação com o grupo de oseltamivir.

O Capstone 2 (1602T0832) foi um estudo de fase 3 aleatorizado, em dupla ocultação e multicêntrico, para avaliar a eficácia e a segurança de uma dose oral única de baloxavir marboxil em comprimido, em comparação com placebo e com oseltamivir, em doentes adultos e adolescentes (com idade  $\geq$  12 anos) com gripe não complicada, que apresentavam, pelo menos, um fator de hospedeiro predisponente ao desenvolvimento de complicações. Os doentes foram aleatorizados para receber uma dose oral única de baloxavir marboxil (em função do peso, tal como no Capstone 1), oseltamivir 75 mg duas vezes por dia durante 5 dias, ou placebo. A administração ocorreu nas 48 horas a seguir ao primeiro aparecimento de sintomas.

Do total dos 2184 doentes, 59 tinham idade  $\geq$  12 e  $\leq$  17 anos, 446 tinham idade  $\geq$  65 e  $\leq$  74 anos, 142 tinham idade  $\geq$  75 e  $\leq$  84 anos e 14 tinham idade  $\geq$  85 anos. Os vírus influenza predominantes neste estudo foram o subtipo A/H3 (46,9 % a 48,8 %) e influenza B (38,3 % a 43,5 %). O objetivo principal de eficácia foi o tempo até à melhoria dos sintomas de gripe (tosse, dor de garganta, cefaleia, congestão nasal, estado febril ou arrepios, dores musculares ou articulares e fadiga). Baloxavir marboxil induziu uma redução estatisticamente significativa no tempo até à melhoria dos sintomas, em comparação com placebo (Tabela 5).

**Tabela 5. Capstone 2: Tempo até à melhoria dos sintomas de gripe (baloxavir marboxil vs. placebo), população ITTI**

Tempo até à melhoria dos sintomas de gripe (mediana [horas])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC 95 %) N=385	Placebo (IC 95 %) N=385	Diferença entre baloxavir marboxil e placebo (IC 95 % para a diferença)	Valor-p
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Comparando o grupo de baloxavir marboxil com o grupo de oseltamivir, não houve diferença estatisticamente significativa no tempo até à melhoria dos sintomas de gripe (73,2 h e 81,0 h, respectivamente).

A mediana do tempo até à melhoria dos sintomas (IC 95 %) foi de 68,6 horas (62,4; 78,8) e 99,1 horas (79,1; 112,6) para doentes que estiveram sintomáticos por  $> 0$  a  $\leq 24$  horas e de 79,4 horas (67,9; 96,3) e 106,7 horas (92,7; 125,4) para doentes que estiveram sintomáticos por  $> 24$  a  $\leq 48$  horas, para baloxavir marboxil e placebo, respectivamente.

Nos doentes infetados com vírus do tipo A/H3, a mediana do tempo até à melhoria dos sintomas de gripe foi inferior no grupo de baloxavir marboxil, em comparação com o grupo de placebo, mas não em comparação com o grupo de oseltamivir (ver Tabela 6). No subgrupo de doentes infetados com vírus do tipo B, a mediana do tempo até à melhoria dos sintomas de gripe foi inferior no grupo de baloxavir marboxil, em comparação com o grupo de placebo e com o grupo de oseltamivir (ver Tabela 6).

**Tabela 6. Tempo até à melhoria dos sintomas em função do subtipo de vírus influenza, população ITTI**

<b>Tempo até à melhoria dos sintomas (horas)</b> <b>Mediana [IC 95 %]</b>			
<b>Vírus</b>	<b>Baloxavir marboxil</b>	<b>Placebo</b>	<b>Oseltamivir</b>
A/H3	75,4 [62,4; 91,6] N= 180	100,4 [88,4; 113,4] N= 185	68,2 [53,9; 81,0] N= 190
B	74,6 [67,4; 90,2] N= 166	100,6 [82,8; 115,8] N= 167	101,6 [90,5; 114,9] N= 148

A mediana do tempo até à resolução da febre foi de 30,8 horas (IC 95 %: 28,2; 35,4) no grupo de baloxavir marboxil, em comparação com 50,7 horas (IC 95 %: 44,6; 58,8) no grupo de placebo. Não se observaram diferenças claras entre o grupo de baloxavir marboxil e o grupo de oseltamivir.

A incidência geral de complicações relacionadas com a gripe (morte, hospitalização, sinusite, otite média, bronquite e/ou pneumonia) foi de 2,8 % (11/388 doentes) no grupo de baloxavir marboxil, em comparação com 10,4 % (40/386 doentes) no grupo de placebo. A menor incidência geral de complicações relacionadas com a gripe no grupo de baloxavir marboxil do que no grupo de placebo deveu-se maioritariamente a uma menor incidência de bronquite (1,8 % vs. 6,0 %, respetivamente) e de sinusite (0,3 % vs. 2,1 %, respetivamente).

#### Doentes pediátricos (idade 1 - < 12 anos)

O estudo Ministone-2 (CP40563) foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico e com controlo ativo, desenhado para avaliar a segurança, a eficácia e a farmacocinética de uma dose oral única de granulado para suspensão oral de baloxavir marboxil, em comparação com oseltamivir, em doentes pediátricos sem outros problemas de saúde (com idade entre 1 e < 12 anos) com sintomas gripais.

Um total de 173 doentes foram aleatorizados na proporção de 2:1 para receberem uma dose oral única de baloxavir marboxil com base no peso corporal (2 mg/kg para doentes com peso < 20 kg ou 40 mg para doentes com ≥ 20 kg) ou oseltamivir (dose baseada no peso corporal) durante 5 dias. Os doentes podiam receber paracetamol de acordo com a necessidade. Foram incluídos no estudo doentes com fatores relacionados com o hospedeiro predisponentes ao desenvolvimento de complicações (14 % (25/173)). A estirpe de vírus influenza predominante neste estudo foi o subtipo A/H3. O objetivo principal foi comparar a segurança de uma dose única de baloxavir marboxil com 5 dias de oseltamivir administrado duas vezes por dia. Um objetivo secundário consistia em comparar a eficácia de baloxavir marboxil com oseltamivir com base nos objetivos de eficácia, incluindo o tempo até ao alívio dos sinais e sintomas de gripe (tosse e sintomas nasais, tempo até ao retorno ao estado de saúde e atividade normais e duração da febre).

O tempo até ao alívio dos sinais e sintomas de gripe foi semelhante entre o grupo de baloxavir marboxil (mediana de 138,1 horas [IC 95 %: 116,6; 163,2]) e o grupo de oseltamivir (mediana de 150 horas [IC 95 %: 115,0; 165,7]) (ver Tabela 7).

**Tabela 7 Tempo até ao alívio dos sinais e sintomas de gripe, população ITTI**

<b>Tempo até ao alívio dos sintomas (mediana [horas])</b>	
<b>Baloxavir marboxil (IC 95 %) N=80</b>	<b>Oseltamivir (IC 95 %) N=43</b>
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

A mediana da duração da febre foi semelhante no grupo de baloxavir marboxil (41,2 horas [IC 95 %: 24,5; 45,7]) e no grupo de oseltamivir (46,8 horas [IC 95 %: 30,0; 53,5]).

A incidência geral de complicações relacionadas com a gripe (morte, hospitalização, pneumonia, bronquite, sinusite, otite média, encefalite/encefalopatia, convulsões febris, miosite) foi de 7,4 % (6/81 doentes) no grupo de baloxavir marboxil e de 7 % (3/43 doentes) no grupo de oseltamivir. A incidência de otite média foi de 3,7 % (3/81 doentes) no grupo de baloxavir marboxil e de 4,7 % (2/43 doentes) no grupo de oseltamivir. Houve um doente com sinusite, um doente com pneumonia e um doente com bronquite no grupo de baloxavir marboxil e um doente com convulsões febris no grupo de oseltamivir.

#### Doentes pediátricos (idade < 1 ano)

O estudo Ministone-1 (CP40559) foi um estudo multicêntrico, de braço único e aberto para avaliar a segurança, farmacocinética e eficácia de uma dose oral única de baloxavir marboxil em doentes pediátricos (idade < 1 ano) com sintomas gripais. O doente mais jovem recrutado tinha 3 semanas de idade. A extrapolação da eficácia para < 1 ano baseou-se na correspondência da exposição de adultos e crianças mais velhas.

Um total de 48 doentes receberam uma dose oral única de baloxavir marboxil com base no peso corporal e na idade (2 mg/kg para doentes ≥ 3 meses (N=39), 1 mg/kg para doentes ≥ 4 semanas a < 3 meses (N=8) e 1 mg/kg para doentes <4 semanas (N=1)). A estirpe de vírus influenza predominante neste estudo foi o subtipo A/H3. O objetivo principal foi avaliar a segurança e a farmacocinética de uma dose oral única de baloxavir marboxil. Um objetivo secundário foi avaliar a eficácia de baloxavir marboxil com base nos objetivos de eficácia, incluindo o tempo até ao alívio dos sinais e sintomas de gripe (tosse e sintomas nasais, tempo até ao retorno ao estado de saúde e atividade normais e duração da febre). Não foram identificadas novas preocupações de segurança.

#### *Profilaxia da gripe após exposição*

O Blockstone (1719T0834) foi um estudo de fase 3 aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico, com 749 indivíduos, realizado no Japão, para avaliar a eficácia e segurança de uma dose oral única de baloxavir marboxil em comprimido ou em granulado, em comparação com placebo, na profilaxia da gripe após exposição. Os indivíduos eram contactos coabitantes de doentes iniciais infetados com influenza.

Um total de 607 indivíduos com idade ≥ 12 anos e 142 indivíduos entre 1 e < 12 anos receberam baloxavir marboxil numa dose em função do peso, tal como nos estudos de tratamento, ou placebo. A maioria dos indivíduos (73,0%) foram recrutados nas 24 horas a seguir ao aparecimento dos sintomas no grupo dos doentes iniciais. As estirpes predominantes de vírus influenza nos doentes iniciais foram o subtipo A/H3 (48,6%) e o subtipo A/H1N1pdm (47,5%), seguidos do influenza B (0,7%).

O objetivo principal de eficácia consistiu na proporção de indivíduos coabitantes que foram infetados com o vírus influenza e que apresentavam febre e, pelo menos, um sintoma respiratório no período do dia 1 ao dia 10.

Ocorreu uma redução estatisticamente significativa na proporção de indivíduos com gripe clínica confirmada em laboratório, de 13,6 % no grupo de placebo para 1,9 % no grupo de baloxavir marboxil (ver Tabela 8).

**Tabela 8. Proporção de indivíduos com vírus influenza, febre e, pelo menos, um sintoma respiratório (baloxavir vs. placebo)**

<b>Proporção de indivíduos com vírus influenza, febre e, pelo menos, um sintoma respiratório (%) na população de intenção de tratar modificada (mITT)*</b>			
<b>Baloxavir marboxil (IC 95 %)</b>	<b>Placebo (IC 95 %)</b>	<b>Razão de risco ajustada (IC 95 %)</b>	<b>Valor-p</b>
N=374 1,9 (0,8; 3,8)	N=375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
<b>Proporção de indivíduos com idade ≥ 12 anos com vírus influenza, febre e, pelo menos, um sintoma respiratório (%)</b>			
N = 303 1,3 (0,4; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
<b>Proporção de indivíduos com idade entre 1 e &lt; 12 anos com vírus influenza, febre e, pelo menos, um sintoma respiratório (%)</b>			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

\* mITT: intenção de tratar modificada. A população mITT incluiu todos os indivíduos aleatorizados que receberam o medicamento em estudo e tinham disponíveis dados de eficácia pós-basais entre os membros coabitantes de doentes iniciais infetados por influenza. A população mITT foi analisada como aleatorizada

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Após administração oral, baloxavir marboxil é extensamente convertido no seu metabolito ativo, baloxavir. A concentração plasmática de baloxavir marboxil é muito baixa ou inferior ao limite de quantificação (< 0,100 ng/ml).

Os parâmetros farmacocinéticos do baloxavir foram caracterizados em indivíduos adultos saudáveis e em doentes com sintomas gripais. A farmacocinética do baloxavir foi melhor descrita por um modelo farmacocinético populacional com um modelo de dois compartimentos com processos de absorção e eliminação de primeira ordem, incluindo um modelo  $E_{max}$  sigmoide para quantificar a maturação da depuração com a idade em lactentes. Verificou-se que o peso corporal e a raça têm um efeito significativo na farmacocinética.

Em adultos, após uma administração única de baloxavir marboxil nas doses terapêuticas, a  $AUC_{0-\inf}$  média estimada do baloxavir foi de 9580 e 4750 ng.hr/ml e a  $C_{max}$  média estimada foi de 95,2 e 62,4 ng/ml nas populações asiática e não asiática, respectivamente.

Após uma administração oral única de 80 mg de baloxavir marboxil, o tempo para atingir a concentração plasmática máxima ( $T_{max}$ ) é, aproximadamente, de 4 horas em jejum. A biodisponibilidade absoluta de baloxavir após administração oral de baloxavir marboxil não foi estabelecida.

## Efeito dos alimentos

Num estudo do efeito dos alimentos, após a administração de baloxavir marboxil numa dose de 40 mg em voluntários saudáveis, a concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) e a área sob a curva ( $AUC_{0-inf}$ ) do baloxavir diminuíram em 48% (média geométrica (CV %) de 67,6 (40,0) vs. 130 (24,1) ng/ml) e em 36% (média geométrica (DP) de 4540 (38,8) vs. 7090 (19,6) ng.hr/ml) na presença de alimentos (com uma refeição de cerca de 400 a 500 kcal, incluindo 150 kcal provenientes de gordura) em comparação com o jejum, respetivamente. O  $T_{max}$  não alterou na presença de alimentos. Em estudos clínicos, não houve diferenças clinicamente relevantes na eficácia quando o baloxavir marboxil foi administrado com ou sem alimentos.

## Distribuição

Num estudo *in vitro*, a ligação de baloxavir às proteínas séricas humanas, principalmente a albumina, foi de 92,9 % a 93,9 %. O volume de distribuição aparente de baloxavir durante a fase de eliminação terminal ( $V_z/F$ ) após uma administração oral única de baloxavir marboxil é aproximadamente de 1180 l em indivíduos caucasianos e de 647 l em indivíduos japoneses. As estimativas dos parâmetros farmacocinéticos populacionais foram de 260 l para o volume periférico de distribuição aparente ( $V_p/F$ ) e 489 l e 735 l para o volume central de distribuição aparente ( $V_c/F$ ) nas populações asiática e não asiática, respetivamente.

## Biotransformação

Baloxavir é metabolizado principalmente pela UGT1A3 para formar um glucorónido, com uma contribuição menor do CYP3A4 para formar um sulfóxido.

## Estudos de interação fármaco-fármaco

Com base em estudos de interação medicamentosa *in vitro* e *in vivo*, não é expectável que baloxavir marboxil e baloxavir inibam isoenzimas da família do CYP ou da UGT ou provoquem uma indução relevante das enzimas do CYP.

Com base em estudos de transportadores *in vitro* e em estudos de interação medicamentosa *in vivo*, não são expectáveis interações farmacocinéticas entre baloxavir marboxil ou baloxavir e medicamentos que sejam substratos dos seguintes transportadores: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ou MATE2K.

## Excreção

Após uma administração oral única de 40 mg de baloxavir marboxil marcado com  $C^{14}$ , a proporção da radioatividade total excretada nas fezes foi de 80,1 % da dose administrada, sendo que a urina representa 14,7% (3,3 % e 48,7 % da dose administrada foi excretada na forma de baloxavir na urina e nas fezes, respetivamente).

## Eliminação

As análises farmacocinéticas populacionais estimaram uma depuração oral aparente ( $CL/F$ ) de 5,47 l/h e 11,02 l/h para o baloxavir nas populações asiática e não asiática, respetivamente.

A semivida de eliminação terminal aparente ( $t_{1/2,z}$ ) de baloxavir após uma administração oral única de baloxavir marboxil é de 79,1, 50,3 e 29,4 horas em indivíduos caucasianos adultos, adolescentes e pediátricos, respetivamente. Com base na análise farmacocinética populacional, a depuração oral aparente ( $CL/F$ ) e o volume de distribuição aparente de baloxavir para o compartimento central ( $V_c/F$ ) aumentaram com o peso corporal com diferentes expoentes, por isso a semivida é mais curta em doentes com peso corporal mais baixo (ou seja, um  $t_{1/2}$  mais curto em doentes pediátricos em comparação com adultos) (consulte a Tabela 9 e a subsecção “Raça” abaixo).

**Tabela 9 Semivida de baloxavir por idade e raça**

	< 12 anos de idade		≥ 12 anos de idade	
	Não asiáticos	Asiáticos	Não asiáticos	Asiáticos
<b>t<sub>1/2</sub> (h) Média (DP)</b>	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

#### Linearidade/não linearidade

Após uma administração oral única de baloxavir marboxil, baloxavir apresenta uma farmacocinética linear no intervalo de dose de 6 mg a 80 mg.

#### Populações especiais

##### *Peso corporal*

Com base na análise farmacocinética populacional, o peso corporal é uma covariável significativa na farmacocinética de baloxavir, independentemente da idade. As recomendações posológicas de baloxavir marboxil baseiam-se no peso corporal, quer em doentes adultos quer em doentes pediátricos (ver secção 4.2).

##### *Género*

Numa análise farmacocinética populacional, não se identificou um efeito clinicamente significativo do género na farmacocinética de baloxavir. Não é necessário ajuste posológico com base no género.

##### *Raça*

Com base numa análise farmacocinética populacional, a raça é uma covariável independente da idade na CL/F e Vc/F de baloxavir, além do peso corporal; no entanto, não é necessário ajuste posológico com base na raça.

##### *Idade*

Numa análise farmacocinética populacional utilizando concentrações plasmáticas de baloxavir de estudos clínicos em indivíduos com idades entre 1 e 85 anos, a idade não foi identificada como uma covariável relevante para a farmacocinética de baloxavir. Numa análise farmacocinética populacional que incluiu 57 doentes pediátricos com menos de 1 ano de idade, a idade influenciou significativamente a CL/F do baloxavir; tendo sido estimada uma semivida de maturação de 38,3 semanas. Contudo, não é necessário ajuste posológico de baloxavir marboxil com base na idade.

##### *População pediátrica*

Foram obtidos dados farmacocinéticos de baloxavir em doentes com idades entre 3 semanas e < 12 anos. O regime posológico ajustado ao peso corporal (2 mg/kg até 20 kg e 40 mg para ≥ 20 kg) origina exposições a baloxavir semelhantes às doses terapêuticas de baloxavir marboxil em adultos (40 mg em doentes adultos < 80 kg e 80 mg em doentes adultos ≥ 80 kg), em populações asiáticas e não asiáticas (ver Tabela 10).

**Tabela 10.** Parâmetros farmacocinéticos médios (5º–95º percentil) do baloxavir em doentes não asiáticos com idade igual ou superior a 3 semanas a receber uma única administração oral de baloxavir marboxil.

Grupo etário	Grupo de dose*	N	AUC <sub>0-inf</sub> (ng.hr/ml)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	C <sub>72</sub> (ng/ml)	T <sub>máx</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
22 - < 28 dias	1 mg/kg**	1	2640 [NA;NA]***	66,9 [NA;NA]	8,71 [NA;NA]	5 [NA;NA]	23,4 [NA;NA]
28 dias - <3 meses	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 meses - < 1 ano	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 anos	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 anos	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 anos	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 anos e superior	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]

\* Os grupos de dose baseiam-se no peso corporal: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

\*\* Para categorias de idade sem observações farmacocinéticas na dose recomendada de baloxavir marboxil, a modelagem farmacocinética populacional prevê que uma dose de 2 mg/kg em crianças de 22 dias a 3 meses de idade produz uma exposição semelhante à de adultos e crianças mais velhas.

\*\*\*NA: Não disponível.

A farmacocinética de baloxavir em doentes pediátricos com idade < 3 semanas não foi estabelecida.

#### *Idosos*

Os dados farmacocinéticos obtidos de 181 doentes com idade ≥ 65 anos mostram que a exposição ao baloxavir no plasma foi semelhante àquela em doentes com idade ≥ 12 a 64 anos.

#### *Compromisso hepático*

Não se observaram diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de baloxavir em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (classe A e B de Child-Pugh), em comparação com controlos saudáveis com função hepática normal.

A farmacocinética em doentes com compromisso hepático grave não foi avaliada (ver secção 4.2).

#### *Compromisso renal*

Os efeitos do compromisso renal na farmacocinética de baloxavir marboxil ou baloxavir não foram avaliados. Não é expectável que o compromisso renal altere a eliminação de baloxavir marboxil ou baloxavir.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, de toxicidade aguda e de dose repetida.

Foi observado prolongamento de PT e APTT em ratos, com exposições pelo menos iguais à exposição humana, com base na AUC<sub>0-24h</sub> sob condições experimentais específicas, isto é, quando em jejum e quando o alimento foi autoclavado ou sujeito a radiação, resultando em condições limitantes/deficitárias de vitamina K. Estes efeitos não foram observados em estudos em macacos com duração até 4 semanas na dose mais elevada testada, equivalente a 8 vezes a exposição humana com base na AUC<sub>0-24h</sub>. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com baloxavir marboxil.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com baloxavir marboxil.

O profármaco baloxavir marboxil e a sua forma ativa, baloxavir, não foram considerados genotóxicos, uma vez que apresentaram resultados negativos em testes da mutação reversa bacteriana, em testes de micronúcleos em células de mamífero em cultura, e uma vez que baloxavir marboxil apresentou resultados negativos num teste de micronúcleos *in vivo* em roedores.

Baloxavir marboxil não teve efeitos na fertilidade quando administrado oralmente a ratos macho e fêmea, originando uma exposição equivalente a 5 vezes a exposição no ser humano, com base na AUC<sub>0-24h</sub>.

Baloxavir marboxil não provocou malformações em ratos ou coelhos.

O estudo de desenvolvimento embriofetal com baloxavir marboxil oral em ratos com doses diárias entre os dias 6 e 17 da gestação não revelou sinais de toxicidade materna ou fetal até à dose mais elevada testada, originando uma exposição equivalente a 5 vezes a exposição no ser humano, com base na AUC<sub>0-24h</sub>.

Em coelhos, uma dose originando uma exposição equivalente a 14 vezes a exposição no ser humano, com base na AUC<sub>0-24h</sub>, após a dose máxima recomendada no ser humano provocou toxicidade materna, resultando em abortos espontâneos, e um aumento significativo na incidência de fetos com uma alteração no esqueleto (costela cervical). As alterações no esqueleto foram reabsorvidas durante o processo de crescimento da vértebra cervical adjacente. Uma dose originando uma exposição equivalente a 6 vezes a exposição no ser humano, com base na AUC<sub>0-24h</sub>, em coelhos, não provocou efeitos adversos.

O estudo pré- e pós-natal em ratos não demonstrou acontecimentos adversos relacionados com baloxavir marboxil nas mães e nas crias até à dose mais elevada testada, originando uma exposição equivalente a 5 vezes a exposição no ser humano, com base na AUC<sub>0-24h</sub>.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Sílica coloidal anidra (E551)  
Hipromelose (E464)  
Maltitol (E965)  
Manitol (E421)  
Povidona (K25) (E1201)  
Cloreto de sódio  
Aroma de morango (incluindo propilenoglicol)  
Sucralose (E955)  
Talco (E553b)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

5 anos

Após a reconstituição, utilizar no período de 10 horas.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Antes da reconstituição: Este medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Após a reconstituição: Não conservar acima de 30 °C.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de vidro tipo III de cor âmbar com uma tampa de rosca inviolável e resistente à abertura por crianças.

Cada embalagem contém: 1 frasco, 1 adaptador *press-in* para o frasco, 1 copo medidor, uma seringa para uso oral de 3 ml com êmbolo cor de laranja e uma seringa para uso oral de 10 ml com êmbolo transparente.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e de manuseamento**

Não agitar o frasco.

Evitar o contacto com a pele.

Recomenda-se que Xofluza granulado para suspensão oral seja reconstituído por um profissional de saúde antes da dispensa. Se necessário, o doente ou cuidador também pode proceder à reconstituição da suspensão oral. O profissional de saúde deve aconselhar o indivíduo ou o cuidador sobre como reconstituir a suspensão e aconselhá-lo a ler as instruções de utilização antes da preparação e administração.

Xofluza granulado para suspensão oral deve ser tomado imediatamente ou no período de 10 horas após a reconstituição. Rejeitar a suspensão se esta não for utilizada no período de 10 horas após a reconstituição.

### Preparação da suspensão oral

- 1 Bata levemente no fundo do frasco para que o granulado se solte.
- 2 Adicione uma medida de 20 ml de água potável ao granulado, utilizando um copo medidor.
- 3 Não agite o frasco.
- 4 Misture a suspensão, rodando suavemente o frasco em círculos, para garantir uma suspensão uniforme do granulado.
- 5 Escreva “Rejeitar após (hh:mm)” (10 horas após o momento da reconstituição) no rótulo do frasco.
- 6 Assinale o volume de suspensão oral (2 mg/ml) a retirar, com base no peso corporal (ver Tabela 1).

Após a reconstituição, a suspensão tem um aspeto branco-acinzentado, branco a amarelo-claro opaco.

Consulte a informação completa sobre a preparação e a administração de Xofluza granulado para suspensão oral nas Instruções de Utilização incluídas na embalagem.

Verifique as instruções do fabricante quanto ao tamanho e às dimensões da sonda de alimentação entérica.

Para administração por sonda de alimentação entérica, retire a suspensão com uma seringa entérica. Lave com 1 ml de água antes e depois da administração entérica.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1500/005

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 07 de janeiro de 2021

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Xofluza 10 mg granulado em saqueta  
Xofluza 30 mg granulado em saqueta  
Xofluza 40 mg granulado em saqueta

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Xofluza 10 mg granulado em saqueta

Cada saqueta contém 500 mg de granulado, equivalente a 10 mg de baloxavir marboxil.

#### Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada saqueta de 10 mg contém menos de 1 mmol (23,0 mg) de sódio e 175 mg de maltitol.

### Xofluza 30 mg granulado em saqueta

Cada saqueta contém 1500 mg de granulado, equivalente a 30 mg de baloxavir marboxil.

#### Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada saqueta de 30 mg contém menos de 1 mmol (23,0 mg) de sódio e 525 mg de maltitol.

### Xofluza 40 mg granulado em saqueta

Cada saqueta contém 2000 mg de granulado, equivalente a 40 mg de baloxavir marboxil.

#### Excipientes com efeito conhecido

Cada saqueta de 40 mg contém 1,03 mmol (ou 23,6 mg) de sódio e 700 mg de maltitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado em saqueta.  
Granulado branco a amarelo-claro.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Tratamento da gripe

Xofluza está indicado para o tratamento da gripe não complicada, em doentes com idade igual ou superior a 3 semanas.

## Profilaxia da gripe após exposição

Xofluza está indicado para a profilaxia da gripe após exposição, em indivíduos com idade igual ou superior a 3 semanas.

Xofluza deve ser utilizado de acordo com as recomendações oficiais.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

##### *Tratamento da gripe*

Deve tomar-se uma dose única de baloxavir marboxil assim que possível, nas 48 horas a seguir ao aparecimento do(s) sintoma(s).

##### *Profilaxia da gripe após exposição*

Deve tomar-se uma dose única de baloxavir marboxil assim que possível, nas 48 horas a seguir ao contacto próximo com um indivíduo que se saiba ou se suspeite ter gripe (ver secção 5.1).

##### *Adultos, adolescentes, crianças e lactentes ( $\geq 3$ semanas de idade)*

A dose oral única recomendada de baloxavir marboxil é determinada em função do peso corporal (ver Tabela 1).

Os adultos, adolescentes e crianças com peso  $\geq 20$  kg que consigam deglutar comprimidos podem, em alternativa, receber tratamento com comprimidos de Xofluza na dose de 40 mg ou 80 mg, dependendo do peso corporal do doente. Consulte as informações relativas à posologia no RCM de Xofluza comprimidos.

**Tabela 1. Posologia de baloxavir marboxil em função do peso corporal do doente ( $\geq 3$  semanas de idade)**

Peso corporal (kg)	Dose única recomendada de baloxavir marboxil com base no intervalo de peso <sup>a</sup>
< 9 kg	2 mg/kg <sup>b</sup>
$\geq 9$ kg a < 15 kg	20 mg <sup>c</sup>
$\geq 15$ kg a < 20 kg	30 mg
$\geq 20$ kg a < 80 kg	40 mg
$\geq 80$ kg	80 mg <sup>d</sup>

<sup>a</sup> A posologia com base no intervalo de peso aplica-se a um peso corporal  $\geq 9$  kg. Um peso corporal < 9 segue a posologia baseada no peso.

<sup>b</sup> A preparação e a administração da suspensão (2 mg/ml) devem ser efetuadas pelo profissional da saúde. Uma dose de 2 mg/kg requer uma saqueta de 40 mg. Deve ser administrado 1 ml por kg (de peso corporal) da suspensão, p. ex. uma criança que pese 8 kg deve receber 8 ml da suspensão.

<sup>c</sup> A dose requer 2x Xofluza 10 mg granulado em saqueta.

<sup>d</sup> A dose requer 2x Xofluza 40 mg granulado em saqueta.

Não existem dados clínicos sobre a utilização de doses repetidas de baloxavir marboxil para o tratamento da gripe não complicada nem para a profilaxia pós-exposição em qualquer época de gripe.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não é necessário ajuste da dose (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático leve ou moderado (classe A ou B de Child-Pugh). A segurança e eficácia de baloxavir marboxil não foram estabelecidas em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh).

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de baloxavir marboxil em recém nascidos pré-termo e crianças com idade < 3 semanas não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Uso oral ou entérico.

Xofluza pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2). O granulado e o granulado misturado com água potável não devem ser misturados com alimentos. Qualquer mistura fora das recomendações é da responsabilidade do profissional de saúde ou do utilizador.

Xofluza não deve ser tomado com produtos que contenham catiões polivalentes, tais como laxantes, antiácidos, nem com suplementos orais que contenham ferro, zinco, selénio, cálcio ou magnésio (ver secção 4.5).

Para instruções sobre a preparação de Xofluza granulado antes da administração, ver secção 6.6.

A dose recomendada pode ser administrada através de uma sonda de nutrição entérica. A sonda deve ser lavada com água antes e após a administração de Xofluza. Siga as instruções do fabricante da sonda de alimentação para a administração do medicamento, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Sódio

Os granulados em saqueta de 10 mg e 30 mg contêm menos de 23 mg de sódio por saqueta, ou seja, são praticamente "isentos de sódio".

O granulado em saqueta de 40 mg contém 23,6 mg de sódio por saqueta, equivalente a 1,2 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

#### Maltitol

Este medicamento contém 175 mg, 525 mg e 700 mg de maltitol por granulado em saqueta de 10 mg, 30 mg e 40 mg, respetivamente. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Efeitos de outros medicamentos no baloxavir marboxil ou no seu metabolito ativo baloxavir

Os produtos que contenham catiões polivalentes podem reduzir as concentrações plasmáticas de baloxavir. Xofluza não deve ser tomado com produtos que contenham catiões polivalentes, tais como laxantes, antiácidos, nem com suplementos orais que contenham ferro, zinco, selénio, cálcio ou magnésio.

### Resposta imunitária ao vírus influenza

Não foram realizados estudos de interação com vacinas da gripe e baloxavir marboxil. Em estudos de gripe adquirida de modo natural, o tratamento com Xofluza não diminuiu a resposta humorada mediada por anticorpos à infecção por influenza.

### População pediátrica

Os estudos de interação apenas foram realizados em adultos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Os dados sobre a utilização de baloxavir marboxil em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Xofluza durante a gravidez.

### Amamentação

Desconhece-se se baloxavir marboxil ou baloxavir são excretados no leite humano. Baloxavir marboxil e os seus metabolitos são excretados no leite de ratos lactantes.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da terapêutica com Xofluza, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Não foram observados efeitos na fertilidade masculina ou feminina em estudos realizados com baloxavir marboxil em animais (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Xofluza sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

Foram observadas reações de hipersensibilidade no contexto pós-comercialização, que incluem notificações de anafilaxia/reações anafiláticas e formas menos graves de reações de hipersensibilidade,

incluindo urticária e angioedema. Destas reações adversas, apenas a urticária foi observada em estudos clínicos, na categoria de frequência estimada de “pouco frequente”.

#### **Lista tabelada de reações adversas**

As seguintes reações adversas medicamentosas foram identificadas na experiência pós-comercialização com baloxavir marboxil (Tabela 2), com base em notificações espontâneas de casos e em casos de programas de estudos não intervencionais. As reações adversas medicamentosas estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA, e o cálculo da categoria de frequência correspondente a cada reação adversa medicamentosa baseia-se na seguinte convenção: muito frequente ( $\geq 1/10$ ); frequente ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); pouco frequente ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 2. Reações adversas medicamentosas da experiência pós-comercialização em doentes adultos, adolescentes e pediátricos**

Classe de sistema de órgãos (SOC)	Reação adversa (termo preferido (TP), MedDRA)	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Anafilaxia	Desconhecida
	Reações anafiláticas	Desconhecida
	Hipersensibilidade	Desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária*	Pouco frequente
	Angioedema	Desconhecida

\*A frequência da urticária baseia-se em dados de ensaios clínicos de estudos em adultos e adolescentes. Os outros TPs listados acima não foram reportados em estudos clínicos.

#### **População pediátrica**

O perfil de segurança de baloxavir marboxil em doentes pediátricos (3 semanas a <12 anos) foi determinado a partir de dados recolhidos de estudos de tratamento e profilaxia pós-exposição e, para doentes com idade igual ou superior a 5 anos, a partir do estudo de transmissão da gripe entre coabitantes. A Tabela 3 apresenta as reações adversas medicamentosas identificadas na experiência de ensaios clínicos.

Na população pediátrica, foram notificados reação anafilática, anafilaxia, urticária e angioedema (tumefação da face, pálpebra e lábios) em pós-comercialização (ver Tabela 2).

**Tabela 3. Reações adversas medicamentosas em crianças da experiência em ensaios clínicos**

Classe de sistema de órgão (SOC)	Reação adversa (termo preferido (TP), MedDRA)	Frequência
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Frequente
	Vómitos	Frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Frequente

#### **Notificação de suspeitas de reações adversas**

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

Foram recebidas notificações de sobredosagem com baloxavir marboxil em ensaios clínicos e durante a experiência pós-comercialização. Na maioria dos casos de sobredosagem notificados, não foram notificadas reações adversas. Os dados são insuficientes para determinar que sintomas são expectáveis como resultado de uma sobredosagem.

##### Tratamento

Não se conhece nenhum antídoto específico para Xofluza. Em caso de sobredosagem, devem iniciar-se cuidados médicos de suporte padrão, com base nos sinais e sintomas do doente.

É improvável que baloxavir seja removido de forma significativa por diálise, devido à elevada ligação às proteínas séricas.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivíricos de uso sistémico, outros antivíricos, código ATC: J05AX25.

##### Mecanismo de ação

Baloxavir marboxil é um profármaco que é convertido por hidrólise em baloxavir, a forma ativa que exerce atividade anti-influenza. Baloxavir atua na endonuclease dependente de cap (CEN), uma enzima específica do vírus influenza na subunidade polimerase acídica (PA) do complexo RNA polimerase viral, inibindo, desta forma, a transcrição dos genomas do vírus influenza, o que resulta na inibição da replicação do vírus influenza.

##### *Atividade in vitro*

A concentração inibitória de 50 % ( $CI_{50}$ ) de baloxavir foi de 1,4 a 3,1 nmol/l para os vírus influenza A e de 4,5 a 8,9 nmol/l para os vírus influenza B, num ensaio de inibição enzimática.

Num ensaio de cultura de células MDCK, a mediana dos valores de concentração efetiva de 50 % ( $CE_{50}$ ) de baloxavir foi de 0,73 nmol/l (n=31; intervalo: 0,20-1,85 nmol/L) para estirpes do subtipo A/H1N1, 0,83 nmol/l (n=33; intervalo: 0,35-2,63 nmol/L) para estirpes do subtipo A/H3N2 e 5,97 nmol/l (n=30; intervalo: 2,67-14,23 nmol/l) para estirpes do tipo B.

Num ensaio de redução do título viral com base em células MDCK, os valores de concentração efetiva de 90 % ( $CE_{90}$ ) de baloxavir encontravam-se no intervalo de 0,46 a 0,98 nmol/l para os vírus do subtipo A/H1N1 e A/H3N2, 0,80 a 3,16 nmol/l para os vírus aviários do subtipo A/H5N1 e A/H7N9 e 2,21 a 6,48 nmol/l para os vírus do tipo B.

##### *Resistência*

Os vírus que contêm mutações PA/I38T/F/M/N/S ou a mutação PA/T20K, selecionados *in vitro* ou em estudos clínicos, apresentam uma suscetibilidade reduzida a baloxavir. As mutações PA/I38T/F/M/N/S conduziram a um aumento nos valores de  $EC_{50}$  que variam entre 11 a 57 vezes para os vírus influenza A, e entre 2 a 8 vezes para os vírus influenza B. A mutação PA/T20K levou a um aumento de 7 vezes no valor de  $CE_{50}$  para o vírus influenza B.

Nos quatro estudos de fase 3 de tratamento da gripe não complicada e um estudo de fase 3b de transmissão da gripe entre coabitantes, não foi detetada resistência ao baloxavir em isolados na linha basal. Nos dois estudos de tratamento com baloxavir marboxil em adultos e adolescentes, foram detetadas mutações PA/I38T/M/N decorrentes do tratamento em 36/370 (9,7 %) e em 15/290 (5,2 %) dos doentes tratados com baloxavir marboxil, não tendo sido detetadas em nenhum doente tratado com placebo.

No estudo de fase 3 em doentes pediátricos com idade entre 1 e < 12 anos (Ministone-2 (CP40563)), foram identificadas mutações PA/I38T/M/S decorrentes do tratamento em 11 de 57 (19,3 %) indivíduos infetados com vírus influenza no grupo de tratamento com baloxavir marboxil.

No estudo de fase 3 em doentes pediátricos com idade < 1 ano (Ministone-1 (CP40559)), foram identificadas mutações PA/I38T e PA/T20K em 2 de 13 (15,4 %) indivíduos infetados com vírus influenza tratados com baloxavir marboxil.

No estudo de fase 3 de profilaxia após exposição (Blockstone (1719T0834), foram identificadas mutações PA/I38T/M em 10 de 374 (2,7 %) indivíduos tratados com baloxavir marboxil. Não foram detetadas substituições PA/I38 em indivíduos tratados com placebo, à exceção de dois indivíduos que receberam baloxavir marboxil como medicação de resgate.

Num estudo de fase 3b da transmissão da gripe entre coabitantes, foram detetadas mutações decorrentes do tratamento, PA/I38M/N/T, em 15 de 208 doentes iniciais infetados com vírus influenza (7,2 %) no grupo de baloxavir marboxil.

Baloxavir é ativo *in vitro* contra os vírus influenza considerados resistentes a inibidores da neuraminidase, incluindo estirpes com as seguintes mutações: H274Y no A/H1N1, E119V e R292K no A/H3N2, R152K e D198E no vírus de tipo B, H274Y no A/H5N1, R292K no A/H7N9.

### Ensaios clínicos

#### *Tratamento da gripe não complicada*

##### Doentes adultos e adolescentes

O Capstone 1 (1601T0831) foi um estudo de fase 3 aleatorizado, em dupla ocultação e multicêntrico, realizado no Japão e nos EUA, para avaliar a eficácia e a segurança de uma dose oral única de baloxavir marboxil em comprimido, em comparação com placebo e com oseltamivir, em doentes adultos e adolescentes saudáveis (com idade  $\geq$  12 anos e  $\leq$  64 anos) com gripe não complicada. Os doentes foram aleatorizados para receber baloxavir marboxil (os doentes com peso de 40 a < 80 kg receberam 40 mg e os doentes com peso  $\geq$  80 kg receberam 80 mg), oseltamivir 75 mg duas vezes por dia durante 5 dias (apenas se idade  $\geq$  20 anos), ou placebo. A administração ocorreu nas 48 horas a seguir ao primeiro aparecimento de sintomas.

Um total de 1436 doentes (dos quais 118 tinham idade  $\geq$  12 anos e  $\leq$  17 anos) foram recrutados durante a época da gripe de 2016-2017 no hemisfério norte. A estirpe de vírus influenza predominante neste estudo foi o subtipo A/H3 (84,8 % a 88,1 %), seguida do tipo B (8,3 % a 9,0 %) e do subtipo A/H1N1pdm (0,5 % a 3,0 %). O objetivo principal de eficácia foi o tempo até ao alívio dos sintomas (tosse, dor de garganta, cefaleia, congestão nasal, estado febril ou arrepios, dores musculares ou articulares e fadiga). Baloxavir marboxil induziu uma redução estatisticamente significativa do tempo até ao alívio dos sintomas, em comparação com placebo (Tabela 4).

**Tabela 4. Capstone 1: Tempo até ao alívio dos sintomas (baloxavir marboxil vs. placebo), população ITTI\***

<b>Tempo até ao alívio dos sintomas (mediana [horas])</b>			
<b>Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC 95 %) N=455</b>	<b>Placebo (IC 95 %) N=230</b>	<b>Diferença entre baloxavir marboxil e placebo (IC 95 % para a diferença)</b>	<b>Valor-p</b>
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

IC: Intervalo de confiança

\*ITTI: A população infetada com intenção de tratar consistia em doentes que receberam o medicamento em estudo com diagnóstico confirmado de gripe. A confirmação da gripe foi baseada nos resultados de RT-PCR no Dia 1.

Comparando o grupo de baloxavir marboxil com o grupo de oseltamivir, não houve diferença estatisticamente significativa no tempo até ao alívio dos sintomas (53,5 h e 53,8 h, respectivamente).

A mediana do tempo até ao alívio dos sintomas (IC 95 %) foi de 49,3 horas (44,0; 53,1) e 82,1 horas (69,5; 92,9) para doentes que estiveram sintomáticos por  $> 0$  a  $\leq 24$  horas, e de 66,2 horas (54,4; 74,7) e 79,4 horas (69,0; 91,1) para doentes que estiveram sintomáticos por  $> 24$  a  $\leq 48$  horas, para baloxavir marboxil e placebo, respectivamente.

A mediana do tempo até à resolução da febre em doentes tratados com baloxavir marboxil foi de 24,5 horas (IC 95 %: 22,6; 26,6), em comparação com 42,0 horas (IC 95 %: 37,4; 44,6) nos doentes a receber placebo. Não se observou diferença na duração da febre no grupo de baloxavir marboxil em comparação com o grupo de oseltamivir.

O Capstone 2 (1602T0832) foi um estudo de fase 3 aleatorizado, em dupla ocultação e multicêntrico, para avaliar a eficácia e a segurança de uma dose oral única de baloxavir marboxil em comprimido, em comparação com placebo e com oseltamivir, em doentes adultos e adolescentes (com idade  $\geq 12$  anos) com gripe não complicada, que apresentavam, pelo menos, um fator de hospedeiro predisponente ao desenvolvimento de complicações. Os doentes foram aleatorizados para receber uma dose oral única de baloxavir marboxil (em função do peso, tal como no Capstone 1), oseltamivir 75 mg duas vezes por dia durante 5 dias, ou placebo. A administração ocorreu nas 48 horas a seguir ao primeiro aparecimento de sintomas.

Do total dos 2184 doentes, 59 tinham idade  $\geq 12$  e  $\leq 17$  anos, 446 tinham idade  $\geq 65$  e  $\leq 74$  anos, 142 tinham idade  $\geq 75$  e  $\leq 84$  anos e 14 tinham idade  $\geq 85$  anos. Os vírus influenza predominantes neste estudo foram o subtipo A/H3 (46,9 % a 48,8 %) e influenza B (38,3 % a 43,5 %). O objetivo principal de eficácia foi o tempo até à melhoria dos sintomas de gripe (tosse, dor de garganta, cefaleia, congestão nasal, estado febril ou arrepios, dores musculares ou articulares e fadiga). Baloxavir marboxil induziu uma redução estatisticamente significativa no tempo até à melhoria dos sintomas, em comparação com placebo (Tabela 5).

**Tabela 5. Capstone 2: Tempo até à melhoria dos sintomas de gripe (baloxavir marboxil vs. placebo), população ITTI**

<b>Tempo até à melhoria dos sintomas de gripe (mediana [horas])</b>			
<b>Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC 95 %) N=385</b>	<b>Placebo (IC 95 %) N=385</b>	<b>Diferença entre baloxavir marboxil e placebo (IC 95 % para a diferença)</b>	<b>Valor-p</b>
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Comparando o grupo de baloxavir marboxil com o grupo de oseltamivir, não houve diferença estatisticamente significativa no tempo até à melhoria dos sintomas de gripe (73,2 h e 81,0 h, respetivamente).

A mediana do tempo até à melhoria dos sintomas (IC 95 %) foi de 68,6 horas (62,4; 78,8) e 99,1 horas (79,1; 112,6) para doentes que estiveram sintomáticos por  $> 0$  a  $\leq 24$  horas e de 79,4 horas (67,9; 96,3) e 106,7 horas (92,7; 125,4) para doentes que estiveram sintomáticos por  $> 24$  a  $\leq 48$  horas, para baloxavir marboxil e placebo, respetivamente.

Nos doentes infetados com vírus do tipo A/H3, a mediana do tempo até à melhoria dos sintomas de gripe foi inferior no grupo de baloxavir marboxil, em comparação com o grupo de placebo, mas não em comparação com o grupo de oseltamivir (ver Tabela 6). No subgrupo de doentes infetados com vírus do tipo B, a mediana do tempo até à melhoria dos sintomas de gripe foi inferior no grupo de baloxavir marboxil, em comparação com o grupo de placebo e com o grupo de oseltamivir (ver Tabela 6).

**Tabela 6. Tempo até à melhoria dos sintomas em função do subtipo de vírus influenza, população ITTI**

Tempo até à melhoria dos sintomas (horas) Mediana [IC 95 %]			
Vírus	Baloxavir marboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H3	75,4 [62,4; 91,6] N=180	100,4 [88,4; 113,4] N=185	68,2 [53,9; 81,0] N=190
B	74,6 [67,4; 90,2] N=166	100,6 [82,8; 115,8] N=167	101,6 [90,5; 114,9] N=148

A mediana do tempo até à resolução da febre foi de 30,8 horas (IC 95 %: 28,2; 35,4) no grupo de baloxavir marboxil, em comparação com 50,7 horas (IC 95 %: 44,6; 58,8) no grupo de placebo. Não se observaram diferenças claras entre o grupo de baloxavir marboxil e o grupo de oseltamivir.

A incidência geral de complicações relacionadas com a gripe (morte, hospitalização, sinusite, otite média, bronquite e/ou pneumonia) foi de 2,8 % (11/388 doentes) no grupo de baloxavir marboxil, em comparação com 10,4 % (40/386 doentes) no grupo de placebo. A menor incidência geral de complicações relacionadas com a gripe no grupo de baloxavir marboxil do que no grupo de placebo deveu-se maioritariamente a uma menor incidência de bronquite (1,8 % vs. 6,0 %, respetivamente) e de sinusite (0,3 % vs. 2,1 %, respetivamente).

#### Doentes pediátricos (idade 1 - < 12 anos)

O estudo Ministone-2 (CP40563) foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico e com controlo ativo, desenhado para avaliar a segurança, a eficácia e a farmacocinética de uma dose oral única de granulado para suspensão oral de baloxavir marboxil, em comparação com oseltamivir, em doentes pediátricos sem outros problemas de saúde (com idade entre 1 e < 12 anos) com sintomas gripais.

Um total de 173 doentes foram aleatorizados na proporção de 2:1 para receberem uma dose oral única de baloxavir marboxil com base no peso corporal (2 mg/kg para doentes com peso  $< 20$  kg ou 40 mg para doentes com  $\geq 20$  kg) ou oseltamivir (dose baseada no peso corporal) durante 5 dias. Os doentes podiam receber paracetamol de acordo com a necessidade. Foram incluídos no estudo doentes com fatores relacionados com o hospedeiro predisponentes ao desenvolvimento de complicações (14 % (25/173)). A estirpe de vírus influenza predominante neste estudo foi o subtipo A/H3. O objetivo principal foi comparar a segurança de uma dose única de baloxavir marboxil com 5 dias de oseltamivir administrado duas vezes por dia. Um objetivo secundário consistia em comparar a eficácia de baloxavir marboxil com oseltamivir com base nos objetivos de eficácia, incluindo o tempo até ao alívio dos sinais e sintomas de gripe (tosse e sintomas nasais, tempo até ao retorno ao estado de saúde

e atividade normais e duração da febre).

O tempo até ao alívio dos sinais e sintomas de gripe foi semelhante entre o grupo de baloxavir marboxil (mediana de 138,1 horas [IC 95 %: 116,6; 163,2]) e o grupo de oseltamivir (mediana de 150 horas [IC 95 %: 115,0; 165,7]) (ver Tabela 7).

**Tabela 7 Tempo até ao alívio dos sinais e sintomas de gripe, população ITTI**

<b>Tempo até ao alívio dos sintomas (mediana [horas])</b>	
<b>Baloxavir marboxil (IC 95 %) N=80</b>	<b>Oseltamivir (IC 95 %) N=43</b>
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

A mediana da duração da febre foi semelhante no grupo de baloxavir marboxil (41,2 horas [IC 95 %: 24,5; 45,7]) e no grupo de oseltamivir (46,8 horas [IC 95 %: 30,0; 53,5]).

A incidência geral de complicações relacionadas com a gripe (morte, hospitalização, pneumonia, bronquite, sinusite, otite média, encefalite/encefalopatia, convulsões febris, miosite) foi de 7,4 % (6/81 doentes) no grupo de baloxavir marboxil e de 7 % (3/43 doentes) no grupo de oseltamivir. A incidência de otite média foi de 3,7 % (3/81 doentes) no grupo de baloxavir marboxil e de 4,7 % (2/43 doentes) no grupo de oseltamivir. Houve um doente com sinusite, um doente com pneumonia e um doente com bronquite no grupo de baloxavir marboxil e um doente com convulsões febris no grupo de oseltamivir.

#### Doentes pediátricos (idade < 1 ano)

O estudo Ministone-1 (CP40559) foi um estudo multicêntrico, de braço único e aberto para avaliar a segurança, farmacocinética e eficácia de uma dose oral única de baloxavir marboxil em doentes pediátricos (idade < 1 ano) com sintomas gripais. O doente mais jovem recrutado tinha 3 semanas de idade. A extrapolação da eficácia para < 1 ano baseou-se na correspondência da exposição de adultos e crianças mais velhas.

Um total de 48 doentes receberam uma dose oral única de baloxavir marboxil com base no peso corporal e na idade (2 mg/kg para doentes ≥ 3 meses (N=39), 1 mg/kg para doentes ≥ 4 semanas a < 3 meses (N=8) e 1 mg/kg para doentes <4 semanas (N=1)). A estirpe de vírus influenza predominante neste estudo foi o subtipo A/H3. O objetivo principal foi avaliar a segurança e a farmacocinética de uma dose oral única de baloxavir marboxil. Um objetivo secundário foi avaliar a eficácia de baloxavir marboxil com base nos objetivos de eficácia, incluindo o tempo até ao alívio dos sinais e sintomas de gripe (tosse e sintomas nasais, tempo até ao retorno ao estado de saúde e atividade normais e duração da febre). Não foram identificadas novas preocupações de segurança.

#### Profilaxia da gripe após exposição

O estudo Blockstone (1719T0834) foi um estudo de fase 3 aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico, com 749 indivíduos, realizado no Japão, para avaliar a eficácia e segurança de uma dose oral única de baloxavir marboxil em comprimido ou em granulado, em comparação com placebo, na profilaxia da gripe após exposição. Os indivíduos eram contactos coabitantes de doentes iniciais infetados com influenza.

Um total de 607 indivíduos com idade ≥ 12 anos e 142 indivíduos entre 1 e < 12 anos receberam baloxavir marboxil numa dose em função do peso, tal como nos estudos de tratamento, ou placebo. A maioria dos indivíduos (73,0%) foram recrutados nas 24 horas a seguir ao aparecimento dos sintomas no grupo dos doentes iniciais. As estirpes predominantes de vírus influenza nos doentes iniciais foram o subtipo A/H3 (48,6%) e o subtipo A/H1N1pdm (47,5%), seguidos do influenza B (0,7%).

O objetivo principal de eficácia consistiu na proporção de indivíduos coabitantes que foram infetados com o vírus influenza e que apresentavam febre e, pelo menos, um sintoma respiratório no período do dia 1 ao dia 10.

Ocorreu uma redução estatisticamente significativa na proporção de indivíduos com gripe clínica confirmada em laboratório, de 13,6 % no grupo de placebo para 1,9 % no grupo de baloxavir marboxil (ver Tabela 8).

**Tabela 8. Proporção de indivíduos com vírus influenza, febre e, pelo menos, um sintoma respiratório (baloxavir vs. placebo)**

<b>Proporção de indivíduos com vírus influenza, febre e, pelo menos, um sintoma respiratório (%) na população de intenção de tratar modificada (mITT)*</b>			
<b>Baloxavir marboxil (IC 95 %)</b>	<b>Placebo (IC 95 %)</b>	<b>Razão de risco ajustada (IC 95 %)</b>	<b>Valor-p</b>
N=374 1,9 (0,8; 3,8)	N=375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
<b>Proporção de indivíduos com idade ≥ 12 anos com vírus influenza, febre e, pelo menos, um sintoma respiratório (%)</b>			
N=303 1,3 (0,4; 3,3)	N=304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
<b>Proporção de indivíduos com idade entre 1 e &lt; 12 anos com vírus influenza, febre e, pelo menos, um sintoma respiratório (%)</b>			
N=71 4,2 (0,9; 11,9)	N=71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

\* mITT: intenção de tratar modificada. A população mITT incluiu todos os indivíduos aleatorizados que receberam o medicamento em estudo e tinham disponíveis dados de eficácia pós-basais entre os membros coabitantes de doentes iniciais infectados por influenza. A população mITT foi analisada como aleatorizada.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Após administração oral, baloxavir marboxil é extensamente convertido no seu metabolito ativo, baloxavir. A concentração plasmática de baloxavir marboxil é muito baixa ou inferior ao limite de quantificação (< 0,100 ng/ml).

Os parâmetros farmacocinéticos de baloxavir foram caracterizados em indivíduos adultos saudáveis e em indivíduos com sintomas semelhantes aos da gripe. A farmacocinética de baloxavir foi melhor descrita por um modelo farmacocinético populacional com um modelo de disposição de dois compartimentos com processos de absorção e eliminação de primeira ordem, incluindo um modelo sigmoide-E<sub>max</sub> para quantificar a maturação da depuração com a idade em lactentes. Verificou-se que o peso corporal e a raça têm efeitos significativos na farmacocinética.

Em adultos, após administração única de baloxavir marboxil nas doses terapêuticas, a AUC<sub>0-inf</sub> média estimada do baloxavir foi de 9580 e 4750 h/ml, e a C<sub>max</sub> média estimada foi de 95,2 e 62,4 ng/ml nas populações asiática e não asiática, respectivamente.

Após uma administração oral única de 80 mg de baloxavir marboxil, o tempo para atingir a concentração plasmática máxima (T<sub>max</sub>) é, aproximadamente, de 4 horas em jejum. A biodisponibilidade absoluta de baloxavir após administração oral de baloxavir marboxil não foi estabelecida.

## Efeito dos alimentos

Num estudo que avaliou o efeito dos alimentos após a administração da dose de 40 mg de baloxavir marboxil a voluntários saudáveis, a concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) e a área sob a curva ( $AUC_{0-inf}$ ) de baloxavir diminuíram em 48 % (média geométrica (CV %) de 67,6 (40,0) vs. 130 (24,1) ng/ml) e 36 % (média geométrica (DP) de 4540 (38,8) vs. 7090 (19,6) ng.h/ml quando administrados em condições pós-prandiais (com uma refeição de aproximadamente 400 a 500 kcal, incluindo 150 kcal de gordura) em comparação com condições de jejum, respetivamente. O  $T_{max}$  não alterou na presença de alimentos. Em estudos clínicos, não houve diferenças clinicamente relevantes na eficácia quando o baloxavir marboxil foi administrado com ou sem alimentos.

## Distribuição

Num estudo *in vitro*, a ligação de baloxavir às proteínas séricas humanas, principalmente a albumina, foi de 92,9 % a 93,9 %. O volume de distribuição aparente de baloxavir durante a fase de eliminação terminal ( $Vz/F$ ) após uma administração oral única de baloxavir marboxil é aproximadamente de 1180 L em indivíduos caucasianos e de 647 L em indivíduos japoneses. As estimativas dos parâmetros de farmacocinética populacionais foram de 260 L para o volume de distribuição periférico aparente ( $Vp/F$ ) e 489 L e 735 L para o volume central aparente ( $Vc/F$ ) de distribuição nas populações asiática e não asiática, respetivamente.

## Biotransformação

Baloxavir é metabolizado principalmente pela UGT1A3 para formar um glucorónido, com uma contribuição menor do CYP3A4 para formar um sulfóxido.

## Estudos de interação fármaco-fármaco

Com base em estudos de interação medicamentosa *in vitro* e *in vivo*, não é expectável que baloxavir marboxil e baloxavir inibam isoenzimas da família do CYP ou da UGT ou provoquem uma indução relevante das enzimas do CYP.

Com base em estudos de transportadores *in vitro* e em estudos de interação medicamentosa *in vivo*, não são expectáveis interações farmacocinéticas entre baloxavir marboxil ou baloxavir e medicamentos que sejam substratos dos seguintes transportadores: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ou MATE2K.

## Excreção

Após uma administração oral única de 40 mg de baloxavir marboxil marcado com  $C^{14}$ , a proporção da radioatividade total excretada nas fezes foi de 80,1 % da dose administrada, sendo que a urina representa 14,7 % (3,3 % e 48,7 % da dose administrada foi excretada na forma de baloxavir na urina e nas fezes, respetivamente).

## Eliminação

As análises farmacocinéticas populacionais estimaram uma depuração plasmática aparente ( $CL/F$ ) de 5,47 L/h e 11,02 L/h para o baloxavir nas populações asiática e não asiática, respetivamente.

A semivida de eliminação terminal aparente ( $t_{1/2,z}$ ) de baloxavir após uma administração oral única de baloxavir marboxil é de 79,1, 50,3 e 29,4 horas em indivíduos caucasianos adultos, adolescentes e pediátricos, respetivamente. Com base na análise farmacocinética populacional, a depuração oral aparente ( $CL/F$ ) de baloxavir e o volume de distribuição aparente para o compartimento central ( $Vc/F$ ) aumentaram com o peso corporal com diferentes expoentes, por isso, a semivida é mais curta em participantes com peso corporal mais baixo (ou seja, um  $t_{1/2}$  mais curto em doentes pediátricos em comparação com adultos (consulte a Tabela 9 e a subsecção “Raça” abaixo).

**Tabela 9 Semivida de baloxavir por idade e raça**

	< 12 anos de idade		≥ 12 anos de idade	
	Não asiáticos	Asiáticos	Não asiáticos	Asiáticos
<b>t<sub>1/2</sub> (h) Média (DP)</b>	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

#### Linearidade/não linearidade

Após uma administração oral única de baloxavir marboxil, baloxavir apresenta uma farmacocinética linear no intervalo de dose de 6 mg a 80 mg.

#### Populações especiais

##### *Peso corporal*

Com base na análise farmacocinética populacional, o peso corporal é uma covariável significativa na farmacocinética de baloxavir independentemente da idade. As recomendações posológicas de baloxavir marboxil baseiam-se no peso corporal, quer em doentes adultos quer em doentes pediátricos (ver secção 4.2).

##### *Género*

Numa análise farmacocinética populacional, não se identificou um efeito clinicamente significativo do género na farmacocinética de baloxavir. Não é necessário ajuste posológico com base no género.

##### *Raça*

Com base numa análise farmacocinética populacional, a raça é uma covariável independente da idade na CL/F e Vc/F de baloxavir, além do peso corporal; no entanto, não é necessário ajuste posológico com base na raça.

##### *Idade*

Numa análise farmacocinética populacional utilizando concentrações plasmáticas de baloxavir de estudos clínicos em indivíduos com idades entre 1 e 85 anos, a idade não foi identificada como uma covariável relevante para a farmacocinética de baloxavir. Numa análise farmacocinética populacional que incluiu 57 doentes pediátricos com menos de 1 ano de idade, a idade influenciou significativamente a CL/F do baloxavir; tendo sido estimada uma semivida de maturação de 38,3 semanas. Contudo, não é necessário ajuste posológico de baloxavir marboxil com base na idade.

##### *População pediátrica*

Os dados farmacocinéticos de baloxavir foram obtidos de doentes com idade entre 3 semanas e < 12 anos. O regime posológico ajustado ao peso corporal (2 mg/kg para até 20 kg e 40 mg para ≥ 20 kg) origina exposições a baloxavir semelhantes às doses terapêuticas de baloxavir marboxil em adultos (40 mg para doentes adultos com peso < 80 kg e 80 mg para doentes adultos com peso ≥ 80 kg) nas populações asiática e não asiática (ver Tabela 10).

**Tabela 10. Parâmetros farmacocinéticos médios (percentil 5 – 95) de baloxavir em doentes não asiáticos com idade igual ou superior a 3 semanas que receberam uma administração oral única de baloxavir marboxil**

Grupo etário	Grupo de dose*	N	AUC <sub>0-inf</sub> (ng.hr/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>72</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
22 - < 28 dias	1 mg/kg**	1	2640 [NA; NA]***	66,9 [NA; NA]	8,71 [NA; NA]	5 [NA; NA]	23,4 [NA; NA]
28 dias - <3 meses	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 meses - <1 ano	2 mg/kg	37	5670 [1800; 11 900]	144 [48,8; 294]	18,4 [4,43; 41,5]	5,09 [2; 13]	22,9 [15,5; 30,3]
1 - < 2 anos	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 anos	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 anos	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; 11 600]	83,7 [43,9; 147]	29,6 [12,1; 51,7]	5,19 [1, 13]	50,7 [34,2; 64,5]
18 anos ou mais	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; 11 200]	73,4 [27,5; 141]	26,2 [10,7; 49,4]	5,19 [2; 11]	52,8 [33,6; 76,2]

\* Os grupos de dose baseiam-se no peso corporal: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

\*\* Para as categorias etárias sem observações farmacocinéticas na dose recomendada de baloxavir marboxil, o modelo farmacocinético populacional prevê que uma dose de 2 mg/kg em crianças com idades compreendidas entre os 22 dias e os 3 meses produza uma exposição semelhante à dos adultos e das crianças mais velhas.

\*\*\*NA: Não disponível

A farmacocinética de baloxavir em doentes pediátricos com idade < 3 semanas não foi estabelecida.

#### *Idosos*

Os dados farmacocinéticos obtidos de 181 doentes com idade ≥ 65 anos mostram que a exposição ao baloxavir no plasma foi semelhante àquela em doentes com idade ≥ 12 a 64 anos.

#### *Compromisso hepático*

Não se observaram diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de baloxavir em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (classe A e B de Child-Pugh), em comparação com controlos saudáveis com função hepática normal.

A farmacocinética em doentes com compromisso hepático grave não foi avaliada (ver secção 4.2).

#### *Compromisso renal*

Os efeitos do compromisso renal na farmacocinética de baloxavir marboxil ou baloxavir não foram avaliados. Não é expectável que o compromisso renal altere a eliminação de baloxavir marboxil ou baloxavir.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, de toxicidade aguda e de dose repetida.

Foi observado prolongamento de PT e APTT em ratos, com exposições pelo menos iguais à exposição humana, com base na  $AUC_{0-24h}$  sob condições experimentais específicas, isto é, quando em jejum e quando o alimento foi autoclavado ou sujeito a radiação, resultando em condições limitantes/deficitárias de vitamina K. Estes efeitos não foram observados em estudos em macacos com duração até 4 semanas na dose mais elevada testada, equivalente a 8 vezes a exposição humana com base na  $AUC_{0-24h}$ . Estes são considerados de relevância clínica limitada.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com baloxavir marboxil.

O profármaco baloxavir marboxil e a sua forma ativa, baloxavir, não foram considerados genotóxicos, dado que tiveram resultados negativos em testes da mutação reversa bacteriana, em testes de micronúcleos com células de mamífero em cultura, e uma vez que baloxavir marboxil apresentou resultados negativos num teste de micronúcleos *in vivo* em roedores.

Baloxavir marboxil não teve efeitos na fertilidade quando administrado oralmente a ratos macho e fêmea, originando uma exposição equivalente a 5 vezes a exposição no ser humano, com base na  $AUC_{0-24h}$ .

Baloxavir marboxil não provocou malformações em ratos ou coelhos.

O estudo de desenvolvimento embriofetal com baloxavir marboxil oral em ratos com doses diárias entre os dias 6 e 17 da gestação não revelou sinais de toxicidade materna ou fetal até à dose mais elevada testada, originando uma exposição equivalente a 5 vezes a exposição no ser humano, com base na  $AUC_{0-24h}$ .

Em coelhos, uma dose originando uma exposição equivalente a 14 vezes a exposição no ser humano, com base na  $AUC_{0-24h}$ , após a dose máxima recomendada no ser humano provocou toxicidade materna, resultando em abortos espontâneos, e um aumento significativo na incidência de fetos com uma alteração no esqueleto (costela cervical). As alterações no esqueleto foram reabsorvidas durante o processo de crescimento da vértebra cervical adjacente. Uma dose originando uma exposição equivalente a 6 vezes a exposição no ser humano, com base na  $AUC_{0-24h}$ , em coelhos, não provocou efeitos adversos.

O estudo pré- e pós-natal em ratos não demonstrou acontecimentos adversos relacionados com baloxavir marboxil nas mães e nas crias até à dose mais elevada testada, originando uma exposição equivalente a 5 vezes a exposição no ser humano, com base na  $AUC_{0-24h}$ .

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Sílica coloidal anidra (E551)  
Hipromelose (E464)  
Máltitol (E965)  
Manitol (E421)  
Povidona (K25) (E1201)  
Cloreto de sódio  
Aroma de morango (incluindo propilenoglicol)  
Sucralose (E955)  
Talco (E553b)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Xofluza 10 mg, 30 mg e 40 mg granulado é fornecido em saquetas de folha laminada (tereftalato de polietileno/alumínio/polietileno) em embalagens de cartão.  
Cada embalagem contém 1 (30 mg ou 40 mg) ou 2 (10 mg) saquetas.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Evitar o contacto com a pele.

Xofluza granulado deve ser tomado/administrado imediatamente após a mistura com água potável.

#### **Preparação da suspensão oral, 2 mg/ml (para doentes que pesam < 9 kg)**

A preparação e administração devem ser feitas pelo profissional de saúde.

Para a preparação e administração, é preferível a utilização de um frasco de vidro (por exemplo, 50 ml), um adaptador de frasco de pressão adequado e uma seringa.

1. Para a dose de 2 mg/kg, utilize apenas o granulado de 40 mg em saqueta.
2. Bata levemente na saqueta para assegurar que o granulado está num dos lados da saqueta.
3. Abra a saqueta e coloque o granulado dentro do frasco. Bata na saqueta para assegurar que todo o granulado foi removido.
4. Reconstitua o granulado com 18,5 ml de água potável.
5. Não agite o frasco.
6. Misture a suspensão, rodando suavemente o frasco em círculos, para garantir uma suspensão uniforme do granulado.

7. Meça o volume correto de suspensão utilizando uma seringa para uso oral (administração oral) ou uma seringa para uso entérico (administração entérica) e administre imediatamente. Deve ser administrado 1 ml por kg (de peso corporal) da suspensão, por exemplo, uma criança que pese 8 kg deve receber 8 ml da suspensão. Deite fora a suspensão se não for utilizada no prazo de 10 horas após a sua reconstituição.

Uma vez preparada a suspensão para administração e administrado o volume correto, não pode ser utilizada novamente. A suspensão restante deve ser deitada fora e eliminada de acordo com os requisitos locais.

#### **Preparação de granulado (para doentes que pesam ≥ 9 kg)**

Preparação e administração a serem efetuadas pelo doente ou cuidador

1. Bata levemente na saqueta para assegurar que o granulado está num dos lados da saqueta. Podem ser necessárias duas saquetas dependendo da dose (ver Tabela 1).
  - 1a. Para uma dose de 20 mg, use duas saquetas de 10 mg, conforme indicado abaixo. Tome as duas saquetas juntas.
  - 1b. Para uma dose de 80 mg, utilize duas saquetas de 40 mg. Tome as saquetas em separado. Siga os passos 2 a 8 para tomar a primeira saqueta e, em seguida, repita os passos 2 a 8 para tomar a segunda saqueta.
2. Abra a(s) saqueta(s) e deite o granulado num copo pequeno com uma pequena quantidade de água potável (isto é, 1 colher de sopa, aproximadamente 15-20 ml).
3. Bata na(s) saqueta(s) para assegurar que todo o granulado foi removido.
4. Misture a suspensão, rodando suavemente o copo em círculos, durante 1 minuto ou até o granulado estar completamente disperso.
5. Beba imediatamente.
6. Encha novamente o copo com aproximadamente 15-20 ml de água potável e misture, rodando o copo em círculos, para dispersar qualquer granulado restante.
7. Beba imediatamente.
8. Repita os passos 6 e 7 mais uma vez se ainda houver algum granulado no copo.

Consulte a informação completa sobre a preparação e a administração de Xofluza granulado nas Instruções de Utilização incluídas na embalagem.

Verifique as instruções do fabricante quanto ao tamanho e às dimensões da sonda de alimentação entérica.

Para administração por sonda de alimentação entérica, retire o granulado misturado com água com uma seringa entérica. Lave com 1 ml de água antes e depois da administração entérica.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 07 de janeiro de 2021

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xofluza 20 mg comprimidos revestidos por película  
baloxavir marboxil

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de baloxavir marboxil.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

2 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

Tomar ambos os comprimidos como uma dose única

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1500/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

xofluza 20 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xofluza 20 mg comprimidos revestidos por película  
baloxavir marboxil

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xofluza 40 mg comprimidos revestidos por película  
baloxavir marboxil

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de baloxavir marboxil.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

2 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

Tomar ambos os comprimidos como uma dose única

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1500/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

xofluza 40 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xofluza 40 mg comprimidos revestidos por película  
baloxavir marboxil

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de baloxavir marboxil.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

1 comprimido revestido por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1500/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

xofluza 40 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xofluza 40 mg comprimidos revestidos por película  
baloxavir marboxil

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xofluza 80 mg comprimidos revestidos por película  
baloxavir marboxil

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de baloxavir marboxil.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

1 comprimido revestido por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1500/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

xofluza 80 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xofluza 80 mg comprimidos revestidos por película  
baloxavir marboxil

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xofluza 2 mg/ml granulado para suspensão oral  
baloxavir marboxil

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 frasco contém 40 mg de baloxavir marboxil.  
Cada ml de suspensão oral contém 2 mg de baloxavir marboxil.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém sódio e maltitol (E965)  
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado para suspensão oral  
1 frasco

Também contém: 1 copo medidor, 1 adaptador *press-in* para o frasco, 2 seringas para uso oral (3 ml e 10 ml).

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar  
Para uso oral ou entérico após reconstituição

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Evitar o contacto com a pele

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

Após a reconstituição: Não agitar. Não conservar acima de 30 °C e utilizar no período de 10 horas

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Rejeitar a suspensão se esta não for administrada no período de 10 horas após a reconstituição

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

D-79639 Grenzach-Wyhlen

Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1500/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

xofluza 2 mg/ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xofluza 2 mg/ml granulado para suspensão oral  
baloxavir marboxil

**2. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar  
Para uso oral e entérico após reconstituição

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP  
Rejeitar após (hh:mm)

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

Contém 40 mg de baloxavir marboxil

**6. OUTROS**

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade  
Após a reconstituição: Não agitar. Não conservar acima de 30 °C e utilizar no período de 10 horas

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xofluza 10 mg granulado em saqueta  
baloxavir marboxil

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 saqueta contém 10 mg de baloxavir marboxil.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém maltitol (E965).

Consultar o folheto informativo para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado em saqueta

2 saquetas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Uso oral ou entérico depois de misturar com água

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**Manter o granulado (e o líquido depois de misturar) afastados da pele.**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1500/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

xofluza 10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SAQUETA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Xofluza 10 mg granulado em saqueta

baloxavir marboxil

Uso oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xofluza 20 mg granulado em saqueta  
baloxavir marboxil

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 saqueta contém 20 mg de baloxavir marboxil.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém maltitol.

Consultar o folheto informativo para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado em saqueta

1 saqueta

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Uso oral ou entérico depois de misturar com água

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**Manter o granulado (e o líquido depois de misturar) afastados da pele.**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1500/007

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

xofluza 20 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SAQUETA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Xofluza 20 mg granulado em saqueta

baloxavir marboxil

Uso oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xofluza 30 mg granulado em saqueta  
baloxavir marboxil

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 saqueta contém 30 mg de baloxavir marboxil.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém maltitol.

Consultar o folheto informativo para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado em saqueta

1 saqueta

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Uso oral ou entérico depois de misturar com água

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**Manter o granulado (e o líquido depois de misturar) afastados da pele.**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1500/008

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

xofluza 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SAQUETA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Xofluza 30 mg granulado em saqueta

baloxavir marboxil

Uso oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Xofluza 20 mg comprimidos revestidos por película Xofluza 40 mg comprimidos revestidos por película baloxavir marboxil

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Xofluza e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Xofluza
3. Como tomar Xofluza
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xofluza
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Xofluza e para que é utilizado

##### O que é Xofluza

Xofluza contém baloxavir marboxil. Este é um tipo de medicamento antivírico denominado de “inibidor da endonuclease dependente de cap”.

Xofluza é utilizado para tratar e prevenir a gripe. Este medicamento impede que o vírus da gripe se espalhe pelo corpo e ajuda a reduzir o tempo até à recuperação dos sintomas.

##### Para que é utilizado Xofluza

- Xofluza é utilizado para tratar a gripe em doentes com idade igual ou superior a 3 semanas que tenham sintomas de gripe há menos de 48 horas.
- Xofluza é utilizado para prevenir a gripe em indivíduos com idade igual ou superior a 3 semanas que tenham estado em contacto próximo com alguém que se saiba, ou se suspeite, ter gripe.

#### 2. O que precisa de saber antes de tomar Xofluza

##### Não tome Xofluza:

- se tem alergia ao baloxavir marboxil ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Xofluza.

## **Bebés e crianças**

Não dê este medicamento a crianças com idade inferior a 3 semanas. Isto porque os efeitos de Xofluza nesta faixa etária não são conhecidos.

## **Outros medicamentos e Xofluza**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome Xofluza com:

- laxantes, antiácidos ou suplementos orais que contenham ferro, zinco, selénio, cálcio ou magnésio

Os medicamentos acima indicados podem reduzir o efeito de Xofluza.

## **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, é preferível evitar a utilização de Xofluza, como medida de precaução. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que Xofluza altere a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

## **Xofluza contém lactose**

Xofluza contém lactose (um tipo de açúcar). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

## **Xofluza contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **3. Como tomar Xofluza**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### **Quando tomar Xofluza**

Para o tratamento da gripe, tome Xofluza como uma dose única assim que possível, até 48 horas após o início dos seus sintomas de gripe.

Para prevenção da gripe, tome Xofluza como uma dose única assim que possível, até 48 horas após a exposição a uma pessoa infetada.

#### **Que quantidade de Xofluza tomar**

A sua dose de Xofluza depende do seu peso. O seu médico ou farmacêutico irão dizer-lhe quanto deve tomar.

O seu peso	Dose de Xofluza
< 20 kg	Consulte o folheto informativo de Xofluza granulado para suspensão oral.
≥ 20 kg a < 80 kg	Dose única de 40 mg tomada na forma de <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 comprimidos de 20 mg</li> </ul>
80 kg ou mais	Dose única de 80 mg tomada na forma de <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 comprimidos de 40 mg</li> </ul>

Xofluza pode ser tomado com ou sem alimentos (i.e., com o estomago vazio ou após comer). Tome todos os comprimidos com água.

#### **Se tomar mais Xofluza do que deveria**

Se tomar accidentalmente mais deste medicamento do que deveria, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Xofluza**

Se se tiver esquecido de tomar parte ou a totalidade da sua dose, tome-a assim que possível.

Para o tratamento da gripe, Xofluza deve ser tomado até 48 horas após o início dos seus sintomas de gripe.

Para a prevenção da gripe, Xofluza deve ser tomado até 48 horas após o contacto próximo com alguém que se saiba ou se suspeite ter gripe.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

##### **Adultos, adolescentes e crianças**

**Procure assistência médica imediatamente se tiver qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves:**

- Reação alérgica grave (anafilaxia), com sinais como inchaço da face ou da pele, erupções na pele com comichão, pressão arterial baixa e dificuldade em respirar

A frequência destes efeitos indesejáveis não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

**Outros efeitos indesejáveis possíveis:**

O efeito indesejável seguinte é **pouco frequente** (pode afetar até 1 em cada 100 doentes):

- Erupção na pele com comichão

##### **Crianças (3 semanas a < 12 anos)**

Os efeitos indesejáveis seguintes são **frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 doentes):

- Diarreia, erupção cutânea e vômitos

## **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Xofluza**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Xofluza**

- A substância ativa é baloxavir marboxil.
- Cada comprimido revestido por película de 20 mg contém 20 mg de baloxavir marboxil. Cada comprimido revestido por película de 40 mg contém 40 mg de baloxavir marboxil.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada (ver Secção 2 “Xofluza contém lactose”), croscarmelose sódica ((E468), (ver Secção 2 “Xofluza contém sódio”)), povidona (K25) (E1201), celulose microcristalina (E460), estearil fumarato de sódio no núcleo do comprimido, e hipromelose (E464), talco (E553b) e dióxido de titânio (E171) no revestimento por película.

### **Qual o aspeto de Xofluza e conteúdo da embalagem**

Xofluza 20 mg comprimidos são comprimidos revestidos por película brancos a amarelos claro, oblongos, com a inscrição “ 772” numa das faces e “20” na outra.

Xofluza 20 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em embalagens blister de 2 comprimidos.

Xofluza 40 mg comprimidos são comprimidos revestidos por película brancos a amarelos claro, oblongos, com a inscrição “BXM40” numa das faces.

Xofluza 40 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em embalagens blister de 2 comprimidos.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

**България**  
Рош България ЕООД  
Tel: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ísland**

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

**Suomi/Finland**

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

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Xofluza 40 mg comprimidos revestidos por película Xofluza 80 mg comprimidos revestidos por película baloxavir marboxil

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Xofluza e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Xofluza
3. Como tomar Xofluza
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xofluza
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Xofluza e para que é utilizado

#### O que é Xofluza

Xofluza contém baloxavir marboxil. Este é um tipo de medicamento antivírico denominado de “inibidor da endonuclease dependente de cap”.

Xofluza é utilizado para tratar e prevenir a gripe. Este medicamento impede que o vírus da gripe se espalhe pelo corpo e ajuda a reduzir o tempo até à recuperação dos sintomas.

#### Para que é utilizado Xofluza

- Xofluza é utilizado para tratar a gripe em doentes com idade igual ou superior a 3 semanas que tenham sintomas de gripe há menos de 48 horas.
- Xofluza é utilizado para prevenir a gripe em indivíduos com idade igual ou superior a 3 semanas que tenham estado em contacto próximo com alguém que se saiba, ou se suspeite, ter gripe.

#### 2. O que precisa de saber antes de tomar Xofluza

#### Não tome Xofluza:

- se tem alergia ao baloxavir marboxil ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

## **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Xofluza.

### **Bebés e crianças**

Não dê este medicamento a crianças com idade inferior a 3 semanas. Isto porque os efeitos de Xofluza nesta faixa etária não são conhecidos.

### **Outros medicamentos e Xofluza**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome Xofluza com:

- laxantes, antiácidos ou suplementos orais que contenham ferro, zinco, selénio, cálcio ou magnésio

Os medicamentos acima indicados podem reduzir o efeito de Xofluza.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, é preferível evitar a utilização de Xofluza, como medida de precaução. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que Xofluza altere a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **Xofluza contém lactose**

Xofluza contém lactose (um tipo de açúcar). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### **Xofluza contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como tomar Xofluza**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Quando tomar Xofluza**

Para o tratamento da gripe, tome Xofluza como uma dose única assim que possível, até 48 horas após o início dos seus sintomas de gripe.

Para prevenção da gripe, tome Xofluza como uma dose única assim que possível, até 48 horas após a exposição a uma pessoa infetada.

### **Que quantidade de Xofluza tomar**

A sua dose de Xofluza depende do seu peso. O seu médico ou farmacêutico irão dizer-lhe quanto deve tomar.

O seu peso	Dose de Xofluza
< 20 kg	Consulte o folheto informativo de Xofluza granulado para suspensão oral.
≥ 20 kg a < 80 kg	Dose única de 40 mg tomada na forma de - 1 comprimido de 40 mg
80 kg ou mais	Dose única de 80 mg tomada na forma de - 1 comprimido de 80 mg

Xofluza pode ser tomado com ou sem alimentos (i.e., com o estomago vazio ou após comer). Tome o comprimido com água.

#### **Se tomar mais Xofluza do que deveria**

Se tomar accidentalmente mais deste medicamento do que deveria, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Xofluza**

Se se tiver esquecido de tomar a sua dose, tome-a assim que possível.

Para o tratamento da gripe, Xofluza deve ser tomado até 48 horas após o início dos seus sintomas de gripe.

Para a prevenção da gripe, Xofluza deve ser tomado até 48 horas após o contacto próximo com alguém que se saiba ou se suspeite ter gripe.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

##### **Adultos, adolescentes e crianças**

##### **Procure assistência médica imediatamente se tiver qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves:**

- Reação alérgica grave (anafilaxia), com sinais como inchaço da face ou da pele, erupções na pele com comichão, pressão arterial baixa e dificuldade em respirar

A frequência destes efeitos indesejáveis não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

##### **Outros efeitos indesejáveis possíveis:**

O efeito indesejável seguinte é **pouco frequente** (pode afetar até 1 em cada 100 doentes):

- Erupção na pele com comichão

##### **Crianças (3 semanas a < 12 anos)**

Os efeitos indesejáveis seguintes são **frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 doentes):

- Diarreia, erupção cutânea e vômitos

## **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Xofluza**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Xofluza**

- A substância ativa é baloxavir marboxil.
- Cada comprimido revestido por película de 40 mg contém 40 mg de baloxavir marboxil. Cada comprimido revestido por película de 80 mg contém 80 mg de baloxavir marboxil.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada (ver Secção 2 “Xofluza contém lactose”), croscarmelose sódica ((E468), ver Secção 2 “Xofluza contém sódio”), povidona (K25) (E1201), celulose microcristalina (E460), estearil fumarato de sódio no núcleo do comprimido, e hipromelose (E464), talco (E553b) e dióxido de titânio (E171) no revestimento por película.

### **Qual o aspeto de Xofluza e conteúdo da embalagem**

Xofluza 40 mg comprimidos são comprimidos revestidos por película brancos a amarelos claro, oblongos, com a inscrição “BXM40” numa das faces.

Xofluza 40 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em embalagens blister de 1 comprimido.

Xofluza 80 mg comprimidos são comprimidos revestidos por película brancos a amarelos claro, oblongos, com a inscrição “BXM80” numa das faces.

Xofluza 80 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em embalagens blister de 1 comprimido.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

## **Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

**България**  
Рош България ЕООД  
Tel: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**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

**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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

#### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

## **Folheto informativo: Informação para o doente**

### **Xofluza 2 mg/ml granulado para suspensão oral baloxavir marboxil**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- A informação contida neste folheto destina-se a si ou a alguém que esteja a seu cuidado, mas o folheto está escrito na segunda pessoa.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Xofluza e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Xofluza
3. Como tomar Xofluza
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xofluza
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Xofluza e para que é utilizado**

#### **O que é Xofluza**

Xofluza contém baloxavir marboxil. Este é um tipo de medicamento antivírico denominado de “inibidor da endonuclease dependente de cap”.

Xofluza é utilizado para tratar e prevenir a gripe. Este medicamento impede que o vírus da gripe se espalhe pelo corpo e ajuda a reduzir o tempo até à recuperação dos sintomas.

#### **Para que é utilizado Xofluza**

- Xofluza é utilizado para tratar a gripe em doentes com idade igual ou superior a 3 semanas que tenham sintomas de gripe há menos de 48 horas.
- Xofluza é utilizado para prevenir a gripe em indivíduos com idade igual ou superior a 3 semanas que tenham estado em contacto próximo com alguém que se saiba, ou se suspeite, ter gripe.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Xofluza**

#### **Não tome Xofluza:**

- se tem alergia ao baloxavir marboxil ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

## **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Xofluza.

### **Bebés e crianças**

Não dê este medicamento a crianças com idade inferior a 3 semanas. Isto porque os efeitos de Xofluza nesta faixa etária não são conhecidos.

### **Outros medicamentos e Xofluza**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome Xofluza com:

- laxantes, antiácidos ou suplementos orais que contenham ferro, zinco, selénio, cálcio ou magnésio. Os medicamentos acima indicados podem reduzir o efeito de Xofluza.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, é preferível evitar a utilização de Xofluza, como medida de precaução. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que Xofluza altere a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **Xofluza contém sódio**

Este medicamento contém 23,6 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa) em cada 20 ml de suspensão oral. Isto é equivalente a 1,2 % da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta.

### **Xofluza contém maltitol**

Este medicamento contém 700 mg de maltitol em cada 20 ml de suspensão oral. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

## **3. Como tomar Xofluza**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Evitar o contacto com a pele.

### **Quando tomar Xofluza**

Para o tratamento da gripe, tome Xofluza como uma dose única assim que possível, até 48 horas após o início dos seus sintomas de gripe.

Para prevenção da gripe, tome Xofluza como uma dose única assim que possível, até 48 horas após a exposição a uma pessoa infetada.

## **Que quantidade de Xofluza tomar**

A dose de Xofluza depende do seu peso. O seu médico ou farmacêutico irão dizer-lhe quanto deve tomar.

<b>Peso corporal do doente</b>	<b>Volume de suspensão oral após a reconstituição</b>
Até 20 kg	1 ml por kg (de peso corporal)
20 kg a < 80 kg	20 ml (de um frasco)
80 kg e superior	40 ml (de dois frascos)

Xofluza pode ser tomado com ou sem alimentos (isto é, depois de comer ou em jejum). O granulado para suspensão oral e a suspensão oral final não devem ser misturados com alimentos. Qualquer mistura fora das recomendações é da responsabilidade do profissional de saúde ou do utilizador.

Xofluza pode ser administrado através de uma sonda de alimentação. Siga as instruções do seu médico e/ou farmacêutico para administrar Xofluza através de uma sonda de alimentação.

### **Se tomar mais Xofluza do que deveria**

Se tomar accidentalmente mais deste medicamento do que deveria, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Xofluza**

Se se tiver esquecido de tomar parte ou a totalidade da dose, tome-a assim que possível. Se o granulado já tiver sido reconstituído, tome a dose no período de 10 horas após a preparação da suspensão reconstituída.

Para o tratamento da gripe, Xofluza deve ser tomado até 48 horas após o início dos seus sintomas de gripe.

Para a prevenção da gripe, Xofluza deve ser tomado até 48 horas após o contacto próximo com alguém que se saiba ou se suspeite ter gripe.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Adultos, adolescentes e crianças**

**Procure assistência médica imediatamente se tiver qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves:**

- Reação alérgica grave (anafilaxia), com sinais como inchaço da face ou da pele, erupções na pele com comichão, pressão arterial baixa e dificuldade em respirar

A frequência destes efeitos indesejáveis não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

### **Outros efeitos indesejáveis possíveis:**

O efeito indesejável seguinte é **pouco frequente** (pode afetar até 1 em cada 100 doentes):

- Erupção na pele com comichão

## **Crianças (3 semanas a < 12 anos)**

Os efeitos indesejáveis seguintes são **frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 doentes):

- Diarreia, erupção cutânea e vômitos

## **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Xofluza**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Antes da reconstituição: Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Após a reconstituição: Não conservar acima de 30 °C e utilizar no período de 10 horas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Xofluza**

- A substância ativa é baloxavir marboxil.
- Cada frasco de granulado para suspensão oral contém 40 mg de baloxavir marboxil.
- Os outros componentes são sílica coloidal anidra (E551), hipromelose (E464), maltitol ((E965) (ver Secção 2 “Xofluza contém maltitol”)), manitol (E421), povidona (K25) (E1201), cloreto de sódio (ver Secção 2 “Xofluza contém sódio”), aroma de morango (incluindo propilenoglicol), sucralose (E955) e talco (E553b).

### **Qual o aspeto de Xofluza e conteúdo da embalagem**

- O granulado de Xofluza é branco a amarelo-claro.
- Xofluza 2 mg/ml granulado para suspensão oral é fornecido num frasco de cor âmbar com uma tampa de rosca inviolável e resistente à abertura por crianças contendo 40 mg de granulado para reconstituir em 20 ml de água potável.
- Cada embalagem contém 1 frasco, 1 adaptador *press-in* para o frasco (para ajudar a introduzir a suspensão oral de Xofluza reconstituída na seringa), 1 copo medidor (para medir 20 ml de água potável), 1 seringa para uso oral de 3 ml e 1 seringa para uso oral de 10 ml (para administrar a quantidade correta de medicamento por via oral). Em cada seringa para uso oral, encontram-se marcações em mililitros (ml) (ver imagens nas *Instruções de utilização*).

Consulte as informações sobre como preparar a suspensão oral e medir e tomar ou administrar o medicamento nas *Instruções de utilização*.

## **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

## **Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

**България**  
Рош България ЕООД  
Tel: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**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

**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

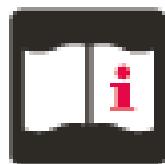
**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

## Instruções de Utilização

**Xofluza 2 mg/ml granulado para suspensão oral**  
baloxavir marboxil



**Leia as Instruções de Utilização na totalidade** antes de preparar (reconstituir) e/ou administrar Xofluza.

Peça ao seu médico e/ou farmacêutico que lhe mostre como utilizar Xofluza.

A informação contida nestas Instruções de Utilização destina-se a si ou a alguém que esteja a seu cuidado, mas as Instruções de Utilização estão escritas na segunda pessoa.

## Conservação

- Antes da reconstituição: Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.
- Após a reconstituição: Não conservar acima de 30 °C e utilizar no período de 10 horas.
- Se Xofluza tiver sido exposto a temperaturas superiores às recomendadas, deve ser deitado fora (ver *Passo 15*).
- Manter Xofluza sempre fora da vista e do alcance das crianças

## Informações importantes

- Lave as mãos antes e depois de utilizar Xofluza.
  - Se a suspensão de Xofluza entrar em contacto com a pele ou com alguma superfície, lave com água e sabão.
  - Verifique a data de validade e verifique se o produto está danificado antes de o utilizar.
  - Se Xofluza lhe tiver sido dado na forma de uma suspensão, verifique a que horas foi feita a reconstituição e utilize-a imediatamente ou no período de 10 horas após a reconstituição.
  - Xofluza pode ser administrado através de uma sonda de alimentação. Siga as instruções do seu médico ou farmacêutico para administrar Xofluza através de uma sonda de alimentação.
- ✗ Não agite Xofluza.**

## Preparação da dose de Xofluza

- A administração de Xofluza varia consoante o peso do doente.
  - Consulte a dose correta na tabela no *Passo 17*.
    - Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
  - A suspensão oral de Xofluza é tomada na forma de uma dose única, apenas uma vez.
  - **Administre Xofluza imediatamente após a reconstituição.**
    - Se não for possível proceder à utilização imediata, utilize Xofluza no período de 10 horas após a reconstituição.
  - Qualquer porção não utilizada deve ser eliminada após a administração.
- ✗ Não reutilize a suspensão oral de Xofluza noutra pessoa.**

## ETAPA 1: ANTES DE COMEÇAR

### Verifique em que forma se encontra o medicamento

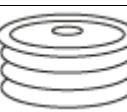
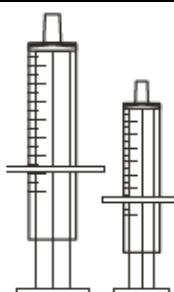
1. Verifique se Xofluza já foi reconstituído pelo farmacêutico.
2. Verifique a data de validade e verifique se o produto está danificado antes de o utilizar.

### Condições de conservação

- Granulado para suspensão oral (antes da reconstituição com água):
  - ✗ Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

- Suspensão oral reconstituída:  
Utilizar imediatamente após a reconstituição com água potável. Se a utilização imediata não for possível, o produto reconstituído pode ser conservado durante até 10 horas (não acima de 30 °C).
- Manter Xofluza sempre fora da vista e do alcance das crianças.

#### **Verifique o conteúdo da caixa**

	1 frasco de Xofluza
	1 copo medidor
	1 adaptador <i>press-in</i> para o frasco
	2 seringas para uso oral: 3 ml e 10 ml

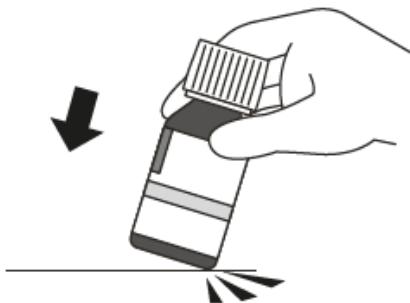
**✗ Não** utilize Xofluza caso algum dos materiais fornecidos esteja em falta ou danificado.

#### **ETAPA 2: PREPARAR XOFLUZA**

3. Se o medicamento tiver sido reconstituído pelo seu farmacêutico e o frasco contiver um líquido, passe para a **ETAPA 3: PREPARAÇÃO DA DOSE**. Caso contrário, continue a ler.
4. Lave as mãos antes e depois de utilizar Xofluza.

### **Solte o granulado e abra o frasco**

5. Bata levemente com o fundo do frasco numa superfície rígida para que o granulado de Xofluza se solte.



6. Para abrir o frasco, empurre a tampa para baixo e gire no sentido indicado pela seta.
  - Guarde a tampa para quando proceder à mistura da suspensão.



### **Adicione 20 ml de água potável ao granulado**

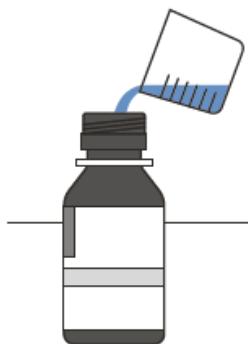
**✗ Não** adicione água se o seu frasco contiver uma suspensão no interior, já reconstituída pelo seu farmacêutico

7. Enxague o copo medidor (fornecido) antes de o utilizar.
8. Coloque 20 ml de água potável à temperatura ambiente no copo medidor. Confirme que tem exatamente 20 ml no copo.



**20 ml**

9. Deite a água no frasco.



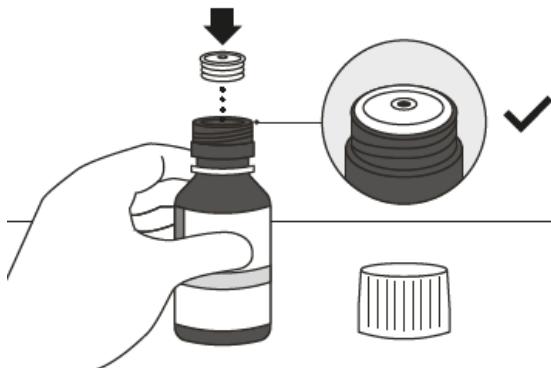
**✗ Não** utilize alimentos ou outros líquidos, além de água potável, para reconstituir a suspensão oral de Xofluza.

### Coloque o adaptador do frasco

10. Com uma das mãos, segure o frasco na mesa.

11. Coloque o adaptador do frasco na abertura e empurre-o para baixo.

- O adaptador do frasco deve estar totalmente pressionado contra a boca do frasco.

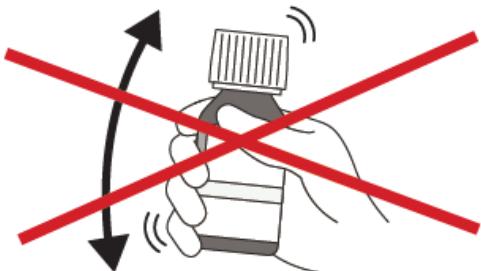


12. Enrosque bem a tampa novamente no frasco.



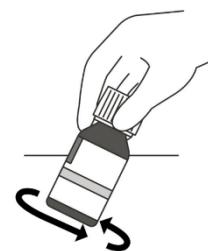
**Não** agite o frasco.

Agitar o frasco forma espuma, podendo fazer com que seja administrada a dose errada.



13. Segure no frasco pela tampa e mova-o suavemente em círculos, com um movimento de rotação, durante 1 minuto.

1 min



**14. Mantenha Xofluzza à temperatura ambiente (não acima de 30 °C) e utilize imediatamente após a reconstituição. Se não for possível proceder à utilização imediata, utilize Xofluzza no período de 10 horas após a reconstituição.**

### **ETAPA 3: PREPARAÇÃO DA DOSE DE XOFLUZA**

**15. Assegure-se de que Xofluzza foi mantido à temperatura ambiente (não acima de 30 °C) e que foi reconstituído nas últimas 10 horas.** Caso contrário, não utilize Xofluzza e contacte o seu médico ou farmacêutico.



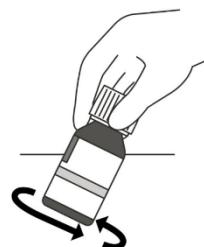
**Não** agite o frasco.

Agitar o frasco cria espuma, podendo fazer com que seja administrada a dose errada.



16. Segure no frasco pela tampa e mova-o suavemente em círculos, com um movimento de rotação, durante 1 minuto.

1 min



#### Selecione a seringa para uso oral

17. Utilize o volume de dose indicado pelo seu médico ou farmacêutico ou selecione o volume de dose com base no peso corporal (ver tabela seguinte). Se não tiver a certeza do volume que deve utilizar, contacte o seu médico ou farmacêutico.

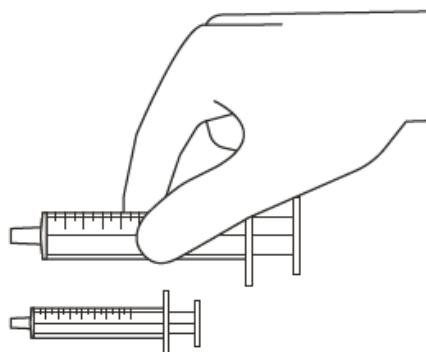
Peso corporal do doente	Volume de suspensão oral
Até 20 kg	1 ml por kg de peso corporal
20 kg a < 80 kg	20 ml (de um frasco)
80 kg e superior	40 ml (de dois frascos)

**Por exemplo:** Para uma criança com 12 kg de peso, a dose é de 12 ml de suspensão oral de Xofluza.

18. Selecione a seringa para uso oral de acordo com o volume de dose.

- Se a dose for superior a 10 ml, terá de retirar o medicamento do frasco duas vezes, utilizando a seringa grande.
- Se o segundo volume for inferior a 3 ml, utilize a seringa pequena para o retirar do frasco.

Se não tiver a certeza da seringa para uso oral que deve escolher, contacte o seu médico ou farmacêutico.



**Por exemplo:** Para obter uma dose total de 12 ml, retire 10 ml com a seringa grande e, seguidamente, 2 ml com a seringa pequena.

**✗ Não** encha as seringas com um volume superior à escala de graduação. Administre várias doses utilizando uma seringa duas vezes ou duas seringas.

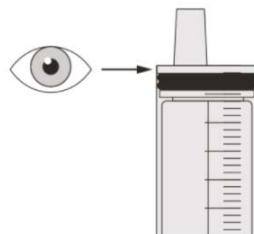
### **Abra o frasco**

19. Para abrir o frasco, empurre a tampa para baixo e gire no sentido indicado pela seta.  
● Guarde a tampa para fechar o frasco após a utilização.

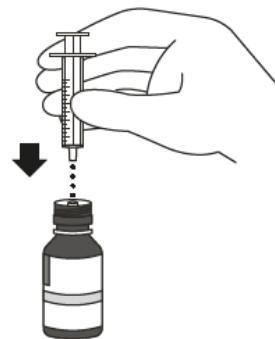


### **Coloque a seringa**

20. Empurre o êmbolo da seringa para uso oral até ao fundo para retirar todo o ar.



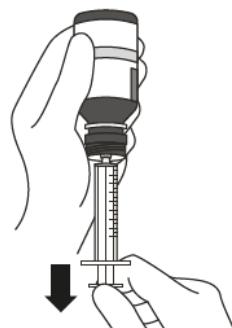
21. Mantenha o frasco na mesa e coloque a ponta da seringa no adaptador do frasco.



### **Retire a suspensão**

22. Para encher a seringa, vire cuidadosamente o frasco e a seringa ao contrário.

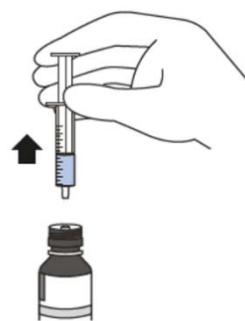
23. Mantendo a seringa bem colocada no adaptador do frasco, puxe lentamente o êmbolo para trás para retirar a quantidade necessária de suspensão, até a parte superior do êmbolo estar alinhada com a marca de graduação da seringa pretendida.



### **Retire a seringa**

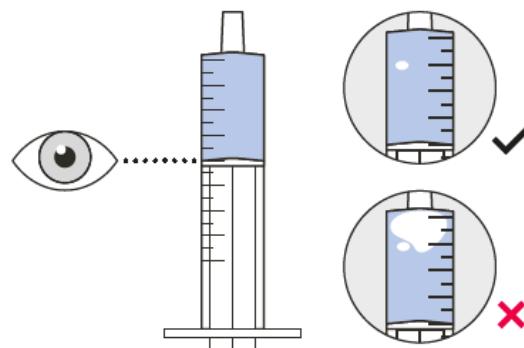
24. Segure no êmbolo (caso contrário, este poderá mover-se) e vire o frasco e a seringa para cima, pousando o frasco na mesa.

25. Retire a seringa para uso oral do adaptador do frasco.



### **Verifique o volume na seringa**

26. Com a ponta da seringa virada para cima, verifique que:
- Retirou o volume correto.
  - Não estão presentes bolhas de grandes dimensões.



**Nota:** Se não tiver retirado o volume correto, ou se estiverem presentes bolhas de grandes dimensões no interior do frasco, coloque a seringa novamente no adaptador do frasco, introduza o medicamento de novo no frasco e volte a retirar o medicamento (comece no Passo 22).

**✗ Não** encha as seringas com um volume superior à escala de graduação. Administre várias doses utilizando uma seringa duas vezes ou duas seringas.

### **ETAPA 4: ADMINISTRAÇÃO DA DOSE**



**Não** administre Xofluza diretamente na garganta ou demasiado rápido, dado que isto poderá provocar asfixia.

27. Sente-se direito para evitar que se engasgue com a suspensão.

28. Introduza a seringa para uso oral na boca com a ponta encostada a uma das bochechas.



29. Pressione lentamente o êmbolo até ao fim. Assegure-se de que engole o medicamento.

**Nota:** Quando for necessário retirar medicamento mais do que uma vez para perfazer a dose total, comece novamente no Passo 20.

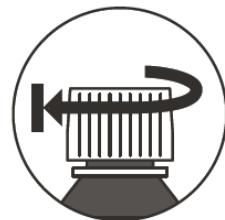
## ETAPA 5: APÓS A ADMINISTRAÇÃO

30. Após a administração do medicamento, pode beber um pouco de água.



31. Feche o frasco de suspensão de Xofluza e entregue-o na farmácia ou num ponto de recolha local.

Elimine a(s) seringa(s) para uso oral de acordo com as exigências locais.



32. Lave as mãos.

- ✗ **Não** deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.
- ✗ **Não** reutilize a suspensão de Xofluza noutra pessoa.

## Folheto informativo: Informação para o doente

**Xofluza 10 mg granulado em saqueta**  
**Xofluza 30 mg granulado em saqueta**  
**Xofluza 40 mg granulado em saqueta**  
baloxavir marboxil

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- A informação contida neste folheto destina-se a si ou a alguém que esteja a seu cuidado, mas o folheto está escrito na segunda pessoa.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### O que contém este folheto:

1. O que é Xofluza e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Xofluza
3. Como tomar Xofluza
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xofluza
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### 1. O que é Xofluza e para que é utilizado

#### O que é Xofluza

Xofluza contém a substância ativa baloxavir marboxil. Este é um tipo de medicamento antivírico denominado de “inibidor da endonuclease dependente de cap”.

Xofluza é utilizado para tratar e prevenir a gripe. Este medicamento impede que o vírus da gripe se espalhe pelo corpo e ajuda a reduzir o tempo até à recuperação dos sintomas.

#### Para que é utilizado Xofluza

Xofluza é utilizado em doentes com idade igual ou superior a 3 semanas. É utilizado para:

- tratar a gripe em doentes que tenham sintomas de gripe há menos de 48 horas.
- prevenir a gripe em indivíduos que tenham estado em contacto próximo com alguém que se saiba, ou se suspeite, ter gripe.

## **2. O que precisa de saber antes de tomar Xofluza**

### **Não tome Xofluza:**

- se tem alergia ao baloxavir marboxil ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Xofluza.

### **Bebés e crianças**

Não dê este medicamento a crianças com idade inferior a 3 semanas. Isto porque os efeitos de Xofluza nesta faixa etária não são conhecidos.

### **Outros medicamentos e Xofluza**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome Xofluza com:

- laxantes
- antiácidos
- suplementos orais que contenham ferro, zinco, selénio, cálcio ou magnésio

Os medicamentos acima indicados podem reduzir o efeito de Xofluza.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, é preferível evitar a utilização de Xofluza, como medida de precaução. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que Xofluza altere a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **Xofluza contém sódio**

Este medicamento contém sódio (sal)

- Xofluza 10 mg e 30 mg granulado em saqueta contêm, cada um, menos de 23 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa), o que o torna praticamente "isento de sódio".
- Xofluza 40 mg granulado em saqueta contém 23,6 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa). Isto é equivalente a 1,2 % da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta.

### **Xofluza contém maltitol**

Este medicamento contém maltitol:

- Xofluza 10 mg granulado em saqueta contém 175 mg de maltitol
- Xofluza 30 mg granulado em saqueta contém 525 mg de maltitol
- Xofluza 40 mg granulado em saqueta contém 700 mg de maltitol

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### **3. Como tomar Xofluza**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

**Mantenha o granulado (e o líquido depois de misturar) afastados da pele.**

#### **Quando tomar Xofluza**

Para o tratamento da gripe, tome Xofluza como uma dose única assim que possível. Deve ser tomado até 48 horas após o início dos sintomas da gripe.

Para prevenção da gripe, tome Xofluza como uma dose única assim que possível. Deve ser tomado até 48 horas após contacto próximo com uma pessoa infetada.

Consulte a secção “Instruções de Utilização” para saber como tomar este medicamento.

#### **Que quantidade de Xofluza tomar**

A dose de Xofluza depende do seu peso. O seu médico ou farmacêutico irão dizer-lhe quanto deve tomar.

Peso corporal do doente	Dose de Xofluza
Menos de 9 kg	2 mg/kg <sup>a</sup>
De 9 kg a menos de 15 kg	20 mg (duas saquetas de 10 mg)
De 15 kg a menos de 20 kg	30 mg
De 20 kg a menos de 80 kg	40 mg
A partir de 80 kg	80 mg (duas saquetas de 40 mg)

<sup>a</sup> A preparação e a administração desta dose têm de ser feitas pelo profissional de saúde.

Xofluza pode ser tomado com ou sem alimentos (isto é, depois de comer ou em jejum). Não misture granulado ou granulado em água com alimentos. Qualquer mistura fora das recomendações é da responsabilidade do profissional de saúde ou do utilizador.

Xofluza pode ser administrado através de uma sonda de alimentação. Siga as instruções do seu médico ou farmacêutico para administrar Xofluza através de uma sonda de alimentação.

#### **Se tomar mais Xofluza do que deveria**

Se tomar accidentalmente mais deste medicamento do que deveria, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Xofluza**

Se se tiver esquecido de tomar parte ou a totalidade da dose, tome-a assim que possível.

- Para o tratamento da gripe - tome até 48 horas após o início dos sintomas de gripe.
- Para a prevenção da gripe - tome até 48 horas após o contacto próximo com alguém que se saiba ou se suspeite ter gripe.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

##### **Efeitos indesejáveis graves**

**Procure assistência médica imediatamente se tiver qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves – pode precisar de tratamento médico urgente uma vez que podem ser sinais de reação alérgica grave (anafilaxia):**

- inchaço da face ou da pele
- erupções na pele com comichão
- pressão arterial baixa
- dificuldade em respirar

A frequência destes efeitos indesejáveis não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

##### **Outros efeitos indesejáveis possíveis:**

**Pouco frequentes** — podem afetar até 1 em cada 100 pessoas:

- erupção na pele com comichão

##### **Efeitos indesejáveis adicionais em crianças de 3 semanas a menos de 12 anos de idade**

**Frequentes** — podem afetar até 1 em cada 10 pessoas:

- diarreia
- erupção cutânea
- vômitos

##### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### **5. Como conservar Xofluza**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na saqueta após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Xofluza**

- A substância ativa é baloxavir marboxil.
- Cada saqueta contém 10 mg, 30 mg ou 40 mg de baloxavir marboxil.
- Os outros componentes são sílica coloidal anidra (E551), hipromelose (E464), maltitol (E965) (consulte a Secção 2 “Xofluza contém maltitol”), manitol (E421), povidona (K25) (E1201), cloreto de sódio (consulte a Secção 2 “Xofluza contém sódio”), aroma de morango (incluindo propilenoglicol), sucralose (E955) e talco (E553b).

### **Qual o aspetto de Xofluza e conteúdo da embalagem**

- O granulado de Xofluza é branco a amarelo-claro.
- Xofluza 10 mg, 30 mg e 40 mg granulado são fornecidos em saquetas de folha laminada (tereftalato de polietileno/alumínio/polietileno)
- Cada embalagem de cartão contém 1 (30 mg ou 40 mg) ou 2 (10 mg) saquetas.

Para informação pormenorizada sobre como preparar o granulado para administração e tomar ou administrar o medicamento, consulte as “Instruções de utilização” na secção abaixo.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

**България**  
Рош България ЕООД  
Tel: +359 2 474 54 44

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

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

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

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

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

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

**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

Tηλ: +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

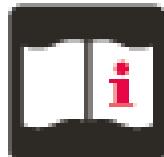
**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

## Instruções de Utilização

**Xofluza 10 mg granulado em saqueta**  
**Xofluza 30 mg granulado em saqueta**  
**Xofluza 40 mg granulado em saqueta**  
baloxavir marboxil



**Leia as Instruções de Utilização na totalidade e o folheto informativo** antes de preparar e tomar ou administrar Xofluza.

- Peça ao seu médico e/ou farmacêutico que lhe mostre como utilizar Xofluza.
- A informação contida nestas Instruções de Utilização destina-se a si ou a alguém que esteja a seu cuidado, mas as Instruções de Utilização estão escritas na segunda pessoa.

### Conservação

- O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Manter Xofluza sempre fora da vista e do alcance das crianças.

### Informações importantes que precisa de saber antes de preparar e tomar/administrar Xofluza

- **Mantenha o granulado (e o líquido depois de misturar) afastados da pele.**
- Lave as mãos antes e depois de utilizar Xofluza.
- Verifique a data de validade e se o produto está danificado antes de o utilizar. Não utilize se tiver expirado ou estiver danificado.

### Tomar ou administrar Xofluza

- A dose de Xofluza varia consoante o peso do doente. Consulte a tabela abaixo. Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

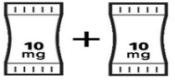
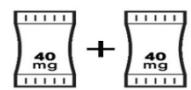
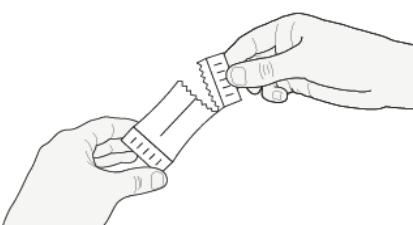
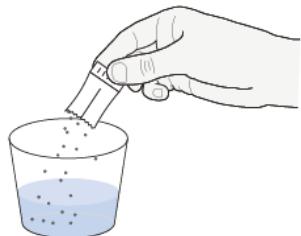
Peso corporal do doente	Dose de Xofluza
Menos de 9 kg	2 mg/kg <sup>a</sup>
De 9 kg a menos de 15 kg	20 mg (duas saquetas de 10 mg)
De 15 kg a menos de 20 kg	30 mg
De 20 kg a menos de 80 kg	40 mg
A partir de 80 kg	80 mg (duas saquetas de 40 mg)

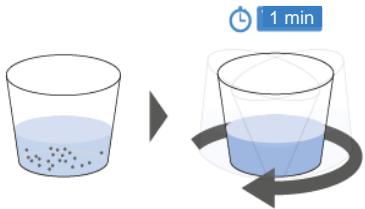
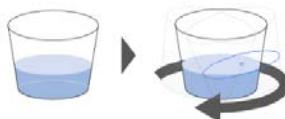
<sup>a</sup> A preparação e a administração desta dose têm de ser feitas pelo profissional de saúde.

- Xofluza é tomado como uma dose única.
- Tem de misturar Xofluza com cerca de 1 colher de sopa (aproximadamente 15-20 ml) de água potável.
- Tome Xofluza imediatamente após misturar.
- Pode administrar Xofluza através de uma sonda de administração. Siga as instruções do seu médico ou farmacêutico para administrar Xofluza através de uma sonda de alimentação.

## Preparação para administrar Xofluza

A preparação e administração para doentes com peso < 9 kg tem de ser feita pelo profissional de saúde.

<b>Passo 1:</b> Lave as mãos.	
<b>Passo 2:</b> Verifique a sua dose (ver Tabela acima).	<p>Dose de 20 mg </p> <p>Dose de 30 mg </p> <p>Dose de 40 mg </p> <p>Dose de 80 mg </p>
<b>Passo 3.</b> Prepare o material. Vai precisar de: <ul style="list-style-type: none"> <li>O número de saquetas para a sua dose</li> <li>Uma colher de sopa</li> <li>Um copo pequeno limpo com uma colher de sopa (15-20 ml) de água potável.</li> </ul>	
<b>Passo 4.</b> Bata na(s) saqueta(s) para assegurar que o granulado fica num dos lados da(s) saqueta(s). <ul style="list-style-type: none"> <li>Abra a(s) saqueta(s) com a mão ou com uma tesoura.</li> <li>Tenha cuidado para não cortar o granulado com a tesoura.</li> </ul>	
<b>Passo 5.</b> Deite o granulado no copo que contém cerca de 15-20 ml de água potável.  Bata na saqueta para assegurar que todo o granulado foi removido.	

<p><b>Passo 6.</b> Misture, rodando suavemente o copo em círculos, durante 1 minuto ou até o granulado estar completamente disperso.</p>	
<p><b>Passo 7.</b> Beba imediatamente.</p>	
<p><b>Passo 8.</b> Encha novamente o copo com cerca de 15-20 ml de água potável.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Misture, rodando suavemente o copo em círculos, para dispersar qualquer granulado restante.</li> <li>• Beba imediatamente.</li> </ul>	
<p><b>Passo 9.</b> Repita o passo 8 mais uma vez se ainda houver granulado no copo.</p>	
<p><b>Passo 10.</b> Lave as mãos e todos os objetos utilizados para administrar Xofluza.</p>	
<p><b>Passo 11.</b> Elimine a(s) saqueta(s) vazia(s) de acordo com os requisitos locais.</p>	