

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xofluza 20 mg comprimate filmate
Xofluza 40 mg comprimate filmate
Xofluza 80 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Xofluza 20 mg

Fiecare comprimat conține baloxavir marboxil 20 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 77,9 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

Xofluza 40 mg

Fiecare comprimat conține baloxavir marboxil 40 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 155,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

Xofluza 80 mg

Fiecare comprimat conține baloxavir marboxil 80 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 311,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Xofluza 20 mg

Comprimat

Comprimate filmate de culoare albă până la galben pal, cu formă alungită, având aproximativ 8,6 mm lungime, inscripționate cu “772” pe o parte și cu “20” pe cealaltă.

Xofluza 40 mg

Comprimat

Comprimate filmate de culoare albă până la galben pal, cu formă alungită, având aproximativ 11,1 mm lungime, inscripționate cu “BXM40” pe o parte.

Xofluza 80 mg

Comprimat

Comprimat filmate de culoare albă până la galben pal, cu formă alungită, având aproximativ 16,1 mm lungime, inscripționate cu “BXM80” pe o parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul gripei

Xofluza este indicat pentru tratamentul gripei necomplicate la pacienți cu vârsta de 3 săptămâni și peste.

Prevenția gripei după expunere

Xofluza este indicat pentru tratamentul profilactic al gripei după expunerea la virus, la persoane cu vârsta de 3 săptămâni și peste.

Xofluza trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul gripei

Se va administra o singură doză de baloxavir marboxil, cât de repede posibil, în interval de 48 ore de la instalarea simptomului/simptomelor.

Prevenția gripei după expunere

Se va administra o singură doză de baloxavir marboxil cât de repede posibil, în interval de 48 ore după contactul apropiat cu o persoană diagnosticată sau suspectă de gripă (vezi pct. 5.1).

Adulți, adolescenți, copii și sugari (cu vârsta $\geq$ 3 săptămâni)

Doza orală unică recomandată de baloxavir marboxil se stabilește în funcție de greutatea corporală (vezi Tabelul 1).

Adulții, adolescenții și copiii care nu sunt capabili sau au dificultăți în a înghiți comprimate sau cei care necesită administrare enterală pot fi tratați alternativ cu Xofluza granule pentru suspensie orală. Vezi informațiile de prescriere pentru Xofluza granule pentru suspensie orală.

Tabelul 1. Doza de baloxavir marboxil în funcție de greutatea corporală (vârsta ≥ 3 săptămâni)

Greutatea corporală a pacientului	Doza orală recomandată
< 20 kg	Consultați informațiile de prescriere pentru Xofluza granule pentru suspensie orală
≥ 20 kg până la < 80 kg	O singură doză de 40 mg administrată sub forma a 1 comprimat de 40 mg SAU a 2 comprimate a câte 20 mg
≥ 80 kg	O singură doză de 80 mg administrată sub forma a 1 comprimat de 80 mg SAU 2 comprimate a câte 40 mg

Nu există date clinice privind utilizarea unei doze repetate de baloxavir marboxil pentru tratamentul gripei necomplicate sau pentru prevenția gripei după expunere, într-un singur sezon gripal.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Siguranța și eficacitatea baloxavir marboxil nu au fost studiate la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea baloxavir marboxil la nou-născuți prematuri și copii cu vârstă < 3 săptămâni nu au fost încă stabilite. Nu sunt date disponibile.

Mod de administrare

Administrare pe cale orală. Comprimatele trebuie administrate cu apă.

Xofluza poate fi administrat împreună cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Xofluza nu trebuie administrat împreună cu produse care conțin cationi polivalenți, cum sunt laxativele, antiacidele sau suplimentele orale care conțin fier, zinc, seleniu, calciu sau magneziu (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Intoleranța la lactoză

Xofluza conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra baloxavir marboxil sau a metabolitului său activ, baloxavir

Medicamentele care conțin cationi polivalenți pot scădea concentrațiile plasmatice ale baloxavirului. Xofluza nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care conțin cationi polivalenți, cum sunt laxativele, antiacidele sau cu suplimente cu administrare orală ce conțin fier, zinc, seleniu, calciu sau magneziu.

Răspunsul imun la virusul gripal

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile dintre vaccinurile antigripale și baloxavir marboxil. În studiile asupra gripei dobândite pe cale naturală, tratamentul cu Xofluza nu a interferat cu răspunsul imun umoral normal față de infecția gripală.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele clinice privind utilizarea baloxavir marboxil la femeile gravide sunt insuficiente sau inexistente.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Xofluza în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă baloxavir marboxil sau baloxavir se excretă în laptele uman. Baloxavir marboxil și metabolizii acestuia sunt excretați în laptele femelelor de șobolan care alăptează.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a se abține de la tratamentul Xofluza, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

În studiile efectuate cu baloxavir marboxil la animale nu au fost observate efecte asupra fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Xofluza nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

După punerea pe piață a medicamentului, au fost observate reacții de hipersensibilitate care includ raportări de anafilaxie/reacții anafilactice și forme mai puțin severe de reacții de hipersensibilitate, inclusiv urticarie și angioedem. Dintre aceste reacții adverse, doar urticaria a fost observată în studiile clinice, cu o frecvență estimată încadrată în categoria „mai puțin frecvente”.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse asociate cu medicamentul au fost identificate după punerea pe piață a baloxavir marboxil (tabelul 2) pe baza raportărilor spontane ale cazurilor și pe baza cazurilor din programele de studii non-intervenționale. Reacțiile adverse asociate cu administrarea medicamentului sunt enumerate conform sistemului MedDRA de clasificare pe aparate, sisteme și organe, iar categoriile de frecvență estimate pentru fiecare reacție adversă indusă de medicament sunt bazate pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2. Reacțiile adverse asociate cu medicamentul, identificate după punerea pe piață, la adulți, adolescenți și copii

Aparate, sisteme și organe (ASC)	Reacție adversă (termen preferat [TP], MedDRA)	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie ^a	Cu frecvență necunoscută
	Reacții anafilactice ^a	Cu frecvență necunoscută
	Hipersensibilitate ^a	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Diaree ^b	Frecvente
	Vărsături ^b	Frecvente
	Colită ischemică ^a	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Urticarie ^b	Mai puțin frecvente
	Angioedem ^a	Cu frecvență necunoscută

^aNu au fost raportați în studiile clinice.

^bFrecvența calculată se bazează pe studiile clinice finalizate.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al baloxavir marboxil la copii și adolescenți (de la 3 săptămâni până la <12 ani) a fost determinat pe baza datelor colectate din tratament și studiile de profilaxie post-expunere și pentru pacienții cu vârsta de 5 ani și peste, din studiul privind transmiterea gripei în familie. Tabelul 3 prezintă reacțiile adverse la medicament identificate în urma experienței din studiile clinice.

Reacția anafilactică, anafilaxia, urticaria și angioedemul (umflarea a feței, pleoapelor și a buzelor) au fost raportate la copii și adolescenți după punerea pe piață (vezi Tabelul 2).

Tabelul 3. Reacțiile adverse asociate cu medicamentul, provenite din experiența din studiile clinice, identificate la copii

Aparate, sisteme și organe (ASC)	Reacție adversă (termen preferat [TP], MedDRA)	Frecvență
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Frecvente
	Vărsături	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri de supradozaj cu baloxavir marboxil atât din studiile clinice, cât și din experiența după punerea pe piață. În majoritatea cazurilor de raportare a unui supradozaj, nu au fost semnalate reacții adverse. Datele nu sunt suficiente pentru anticiparea simptomelor ce pot apărea în urma supradozajului.

Abordare terapeutică

Nu există un antidot specific cunoscut pentru Xofluza. În eventualitatea unui supradozaj, se va iniția tratamentul de susținere uzual, pe baza semnelor și simptomelor pacientului.

Eliminarea semnificativă prin dializă a baloxavirului este improbabilă, din cauza legării în proporție mare de proteinele plasmatiche.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru uz sistemic, alte antivirale. Cod ATC: J05AX25.

Mecanism de acțiune

Baloxavir marboxil este un promedicament, care este convertit prin hidroliză la baloxavir, substanța activă care exercită acțiunea antigripală. Baloxavir acționează asupra endonucleazei cap-dependente (*cap-dependent endonuclease*, CEN), o enzimă specifică virusului gripal din subunitatea proteică acidă a complexului ARN-polimerază virală, inhibând astfel procesul de transcripție al genomurilor virusului gripal și, implicit, replicarea virală.

Activitatea in vitro

În cadrul unui test de inhibare enzimatică, concentrația inhibitorie 50% (CI₅₀) a baloxavirului a fost de 1,4 până la 3,1 nmol/l pentru virusurile gripale tip A și de 4,5 până la 8,9 nmol/l pentru virusurile gripale tip B.

Valorile concentrației mediane efective 50% (CE₅₀), determinată pe celule Madin Darby de rinichi de câine (*Madin-Darby Canine Kidney*, MDCK) ale baloxavirului au fost de 0,73 nmol/l (n=31; interval: 0,20-1,85 nmol/l) pentru tulpinile din subtipul A/H1N1, de 0,83 nmol/l (n=33; interval: 0,35-2,63 nmol/l) pentru tulpinile din subtipul A/H3N2 și de 5,97 nmol/l (n=30; interval: 2,67-14,23 nmol/l) pentru tulpinile virale de tip B.

În cadrul unui test de reducere a titrului viral efectuat pe celule MDCK, valorile concentrației efective 90% (CE₉₀) pentru baloxavir s-au situat în intervalul 0,46 - 0,98 nmol/l pentru subtipurile virale A/H1N1 și A/H3N2, în intervalul 0,80 - 3,16 nmol/l pentru subtipurile A/H5N1 și A/H7N9 ale virusului gripei aviare și în intervalul 2,21 – 6,48 nmol/l pentru virusurile de tip B.

Rezistența

Virusurile cu mutațiile PA/I38T/F/M/N/S sau cu mutația PA/T20K selectată *in vitro* sau în studiile clinice prezintă sensibilitate redusă la baloxavir. Mutațiile PA/I38T/F/M/N/S au condus la o creștere a valorilor CE₅₀ variind de la 11 la 57 ori pentru virusurile gripale tip A și de la 2 la 8 ori pentru virusurile gripale tip B. Mutația PA/T20K a condus la o creștere de 7 ori a valorii CE₅₀ pentru virusul gripal de tip B.

În patru studii clinice de fază 3 asupra tratamentului gripei necomplicate și în studiul de fază 3b privind reducerea transmiterii gripei în familie, nu s-a depistat rezistență la baloxavir la momentul inițial. În cele două studii clinice cu tratament cu baloxavir marboxil, efectuate la adulți și adolescenți, mutațiile PA/I38T/M/N emergente terapeutic au fost depistate la 36/370 (9,7%) și la 15/290 (5,2%) dintre pacienții tratați cu baloxavir marboxil, dar nu au fost detectate la niciunul din pacienții la care s-a administrat placebo.

În cadrul studiului de fază 3 efectuat la copii cu vârsta de la 1 an până la < 12 ani (Ministone-2 [CP40563]), mutațiile emergente terapeutic PA/I38T/M/S au fost identificate la 11 din 57 (19,3%) subiecți infectați cu virusul gripal din grupul de tratament cu baloxavir marboxil.

În cadrul studiului de fază 3 efectuat la copii cu vârsta < 1 an (Ministone-1 [CP40599]), mutațiile PA/I38T și PA/T20K au fost identificate la 2 din 13 (15,4%) subiecți infectați cu virusul gripal din grupul de tratament cu baloxavir marboxil.

În studiul clinic de fază 3 asupra prevenției după expunere (Blockstone (1719T0834), PA/I38T/M au fost depistate la 10 din 374 (2,7%) pacienți tratați cu baloxavir marboxil. Substituțiile PA/I38 nu au fost detectate la pacienții la care s-a administrat placebo, cu excepția a doi pacienți cărora li s-a administrat baloxavir marboxil ca medicație de urgență.

În studiul de fază 3b privind reducerea transmiterii gripei în familie, mutațiile PA/I38M/N/T emergente terapeutic au fost depistate la 15 din 208 pacienți de referință infectați cu gripă (7,2%) din grupul tratat cu baloxavir marboxil.

Baloxavir este activ *in vitro* împotriva virusurilor gripale considerate a fi rezistente la inhibitorii de neuraminidază, inclusiv tulpinile cu următoarele mutații: H274Y a virusului A/H1N1, E119V și R292K ale virusului A/H3N2, R152K și D198E ale virusului gripal de tip B, H274Y a virusului A/H5N1, R292K a virusului A/H7N9.

Studii clinice

Tratamentul gripei necomplicate

Pacienți adulți și adolescenți

Studiul Capstone 1 (1601T0831) a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, multicentric, realizat în Japonia și SUA pentru evaluarea eficacității și siguranței administrării orale a unei doze unice de baloxavir marboxil comprimate, comparativ cu administrarea de placebo și oseltamivir la pacienți adulți și adolescenți cu gripă necomplicată (vârsta ≥ 12 ani până la ≤ 64 ani), fără alte

afecțiuni în afara gripei. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra baloxavir marboxil (la pacienții cu greutatea corporală de la 40 la 80 kg s-a administrat doza de 40 mg, iar la cei cu greutate corporală ≥ 80 kg s-a administrat doza de 80 mg), oseltamivir în doză de 75 mg de două ori pe zi timp de 5 zile (doar dacă aveau vârsta ≥ 20 de ani) sau placebo. Administrarea s-a realizat în 48 ore de la primul debut al simptomelor.

Au fost înrolați în total 1436 de pacienți (dintre aceștia 118 aveau vârsta ≥ 12 ani până la ≤ 17 ani) în sezonul gripal 2016-2017 din emisfera nordică. Tulpina predominantă a virusului gripal în acest studiu a fost reprezentată de subtipul A/H3 (84,8% până la 88,1%), urmată de subtipul B (8,3% până la 9,0%) și subtipul A/H1N1pdm (0,5% până la 3,0%). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost durata până la ameliorarea simptomelor (tuse, durere în gât, cefalee, congestie nazală, stare febrilă sau frisoane, dureri la nivelul mușchilor sau articulațiilor și fatigabilitate) (TTAS). Baloxavir marboxil a determinat o reducere semnificativă statistic în TTAS, în comparație cu placebo (Tabelul 4).

Tabelul 4. Capstone 1: Durata până la ameliorarea simptomelor (baloxavir marboxil comparativ cu placebo), populația ITTI*

Durata până la ameliorarea simptomelor (valoare mediană [ore])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (Î 95%) N=455	Placebo (Î 95%) N=230	Diferența dintre baloxavir marboxil și placebo (Î 95% pentru diferență)	Valoare p
53,7 (49,5, 58,5)	80,2 (72,6, 87,1)	-26,5 (-35,8, -17,8)	< 0,0001

Î: interval de încredere

*ITTI: Populație infectată tip intenție de tratament a constat din pacienți cărora li s-a administrat medicamentul de studiu, cu diagnostic confirmat de gripă. Confirmarea gripei s-a bazat pe rezultatele RT-PCR în Ziua 1.

La compararea grupului de tratament cu baloxavir marboxil cu cel la care s-a administrat oseltamivir nu s-a observat nicio diferență semnificativă statistic în TTAS (53,5 ore comparativ cu 53,8 ore, respectiv).

TTAS mediană (Î 95%) a fost de 49,3 (44,0, 53,1) și 82,1 (69,5, 92,9) ore în cazul pacienților care au fost simptomatici pentru > 0 până la ≤ 24 ore și 66,2 (54,4, 74,7) și 79,4 (69,0, 91,1) ore în cazul pacienților care au fost simptomatici pentru > 24 până la ≤ 48 ore, pentru baloxavir marboxil și, respectiv placebo.

Durata mediană până la rezoluția febrei la pacienții tratați cu baloxavir marboxil a fost de 24,5 ore (Î 95%: 22,6, 26,6), comparativ cu 42,0 ore (Î 95%: 37,4, 44,6) la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Între grupul tratat cu baloxavir marboxil și cel tratat cu oseltamivir nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește durata febrei.

Studiul Capstone 2 (1602T0832), a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, multicentric, pentru evaluarea eficacității și siguranței administrării orale a unei doze unice de baloxavir marboxil comprimate, comparativ cu administrarea de placebo și oseltamivir la pacienți adulți și adolescenți (vârsta ≥ 12 ani) cu gripă necomplicată, care aveau cel puțin un factor preexistent predispozant pentru dezvoltarea complicațiilor. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra oral o doză unică de baloxavir marboxil (în funcție de greutatea corporală, ca în Capstone 1), oseltamivir 75 mg de două ori pe zi, o perioadă de 5 zile, sau placebo. Administrarea s-a realizat în 48 ore de la primul debut al simptomelor.

Din numărul total de 2184 pacienți, 59 pacienți aveau vârsta ≥ 12 până la ≤ 17 ani, 446 pacienți aveau vârsta ≥ 65 până la ≤ 74 ani, 142 pacienți aveau vârsta ≥ 75 până la ≤ 84 ani și 14 pacienți aveau vârsta ≥ 85 ani. Tulpinile predominante de virus gripal în acest studiu au fost reprezentate de subtipul A/H3 (46,9% până la 48,8%) și virusul gripal tip B (38,3% până la 43,5%). Criteriul principal de

evaluare a eficacității a fost durată până la ameliorarea simptomelor de gripă (tuse, durere în gât, cefalee, congestie nazală, febrilitate sau frisoane, dureri la nivelul mușchilor sau articulațiilor și fatigabilitate) (TTIS). Baloxavir marboxil a determinat o reducere semnificativă statistic a TTIS comparativ cu placebo (Tabelul 5).

Tabelul 5. Capstone 2: Durata până la ameliorarea simptomelor gripale (baloxavir marboxil comparativ cu placebo), populația ITTI

Durata până la ameliorarea simptomelor gripale (valoare mediană [ore])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (Î 95%) N=385	Placebo (Î 95%) N=385	Diferența dintre baloxavir marboxil și placebo (Î 95% pentru diferență)	Valoare p
73,2 (67,2, 85,1)	102,3 (92,7, 113,1)	-29,1 (-42,8, -14,6)	< 0,0001

La compararea grupului de tratament cu baloxavir marboxil cu cel la care s-a administrat oseltamivir nu s-a observat nicio diferență semnificativă statistic din punct de vedere al TTIS (73,2 ore, comparativ cu 81,0 ore, respectiv).

TTIS mediană (Î 95%) a fost de 68,6 (62,4, 78,8) și 99,1 (79,1, 112,6) ore în cazul pacienților care au fost simptomatici pentru > 0 până la ≤ 24 ore și 79,4 (67,9, 96,3) și 106,7 (92,7, 125,4) ore în cazul pacienților care au fost simptomatici pentru > 24 până la ≤ 48 ore, pentru baloxavir marboxil și, respectiv placebo.

În cazul pacienților infectați cu virusul de tip A/H3, TTIS mediană a fost mai scurtă în grupul tratat cu baloxavir marboxil, comparativ cu cel la care s-a administrat placebo, însă nu și comparativ cu grupul în care s-a administrat oseltamivir (vezi Tabelul 6). În subgrupul pacienților infectați cu virusul gripal de tip B, TTIS mediană a fost mai redusă în grupul tratat cu baloxavir marboxil, decât în cel la care s-a administrat placebo sau, respectiv, oseltamivir (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6. Durata până la ameliorarea simptomelor în funcție de subtipul virusului gripal, populația ITTI

Durata până la ameliorarea simptomelor (ore)			
Valoare mediană [Î 95%]			
Virus	Baloxavir marboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H3	75,4 [62,4; 91,6] N= 180	100,4 [88,4; 113,4] N= 185	68,2 [53,9; 81,0] N= 190
B	74,6 [67,4; 90,2] N= 166	100,6 [82,8; 115,8] N= 167	101,6 [90,5; 114,9] N= 148

Durata mediană până la rezoluția febrei a fost de 30,8 ore (Î 95%: 28,2, 35,4) în grupul tratat cu baloxavir marboxil, comparativ cu 50,7 ore (Î 95%: 44,6, 58,8) în grupul la care s-a administrat placebo. Între grupul tratat cu baloxavir marboxil și cel tratat cu oseltamivir nu au fost observate diferențe nete.

Frecvența generală a complicațiilor asociate cu gripa (deces, spitalizare, sinuzită, otită medie, bronșită și/sau pneumonie) a fost de 2,8% (11/388 pacienți) în grupul tratat cu baloxavir marboxil, comparativ cu 10,4% (40 din 386 pacienți) în grupul la care s-a administrat placebo. Frecvența generală mai scăzută a complicațiilor asociate cu gripa în grupul de tratament cu baloxavir marboxil, față de cel în

care s-a administrat placebo a fost determinată în special de frecvența mai scăzută a cazurilor de bronșită (1,8% comparativ cu 6,0%) și sinuzită (0,3% comparativ cu 2,1%).

Pacienți sugari și copii (vârsta de 1 până la < 12 ani)

Ministone-2 (CP40563) a fost un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, cu control activ, pentru evaluarea siguranței, eficacității și farmacocineticii administrării orale a unei doze unice de baloxavir marboxil granule pentru suspensie orală, comparativ cu administrarea de oseltamivir la pacienți sugari și copii (vârsta de 1 până la <12 ani) cu simptome de tip gripal, fără alte afecțiuni.

Au fost randomizați, în total, 173 de pacienți în raport de 2:1 pentru a li se administra o doză orală unică de baloxavir marboxil pe baza greutății corporale (doză de 2 mg/kg în cazul pacienților cu greutatea < 20 kg sau de 40 mg în cazul pacienților cu greutatea ≥ 20 kg) sau oseltamivir (doză în funcție de greutatea corporală) timp de 5 zile. Pacienților li se poate administra paracetamol, după cum este necesar. Pacienții cu factori preexistenți predispozanți pentru dezvoltarea complicațiilor (14% (25/173)) au fost incluși în studiu. Tulpina predominantă de virus gripal în acest studiu a fost subtipul A/H3. Obiectivul primar a fost compararea siguranței administrării unei doze unice de baloxavir marboxil cu cea a tratamentului timp de 5 zile cu oseltamivir administrat de două ori pe zi. Un obiectiv secundar a fost compararea eficacității baloxavir marboxil cu cea a oseltamivir pe baza criteriilor de evaluare a eficacității, inclusiv ameliorarea semnelor și simptomelor gripale (tuse și simptome nazale, intervalul de timp până la revenirea la starea de sănătate și activitate normală și durata febrei).

Intervalul de timp până la ameliorarea semnelor și simptomelor gripale a fost comparabil între grupul de tratament cu baloxavir marboxil (durata mediană de 138,1 ore [(Î 95%: 116,6, 163,2)] și grupul de tratament cu oseltamivir (durata mediană de 150 ore [(Î 95%: 115,0, 165,7)] (vezi Tabelul 7).

Tabelul 7. Intervalul de timp până la ameliorarea semnelor și simptomelor gripale, populația ITTI

Intervalul de timp până la ameliorarea simptomelor (median [ore])	
Baloxavir marboxil (Î 95%) N=80	Oseltamivir (Î 95%) N=43
138,1 (116,6, 163,2)	150,0 (115,0, 165,7)

Durata mediană a febrei în grupul de tratament cu baloxavir marboxil (41,2 ore [Î 95%: 24,5, 45,7]) a fost comparabilă cu cea din grupul de tratament cu oseltamivir (46,8 ore [Î 95%: 30,0, 53,5]).

Incidența generală a complicațiilor asociate gripei (deces, spitalizare, pneumonie, bronșită, sinuzită, otită medie, encefalită/encefalopatie, crize febrile, miozită) a fost de 7,4% (6/81 pacienți) în grupul de tratament cu baloxavir marboxil și de 7% (3/43 pacienți) în grupul de tratament cu oseltamivir. Incidența otitei medii a fost de 3,7% (3/81 pacienți) în grupul de tratament cu baloxavir marboxil și de 4,7% (2/43 pacienți) în grupul de tratament cu oseltamivir. Sinuzita, pneumonia și bronșita au apărut, fiecare, la un pacient din grupul de tratament cu baloxavir marboxil și crizele febrile au apărut la un pacient din grupul de tratament cu oseltamivir.

Pacienți sugari (vârsta < 1 an)

Studiul Ministone-1 (CP40559) a fost un studiu multicentric, cu un singur braț, deschis, pentru evaluarea siguranței, farmacocineticii și eficacității administrării pe cale orală a unei singure doze de baloxavir marboxil la sugari (vârsta < 1 an) cu simptome gripale. Cel mai tânăr pacient recrutat în studiu a avut vârsta de 3 săptămâni. Extrapolarea eficacității la vârsta < 1 an s-a bazat pe expunerea corespunzătoare pentru adulți și copii mai mari.

În total, 48 de pacienți au primit o singură doză orală de baloxavir marboxil calculată pe baza greutatei corporale și vârstei (2 mg/kg pentru pacienții cu vârsta ≥ 3 luni (N=39), 1 mg/kg pentru pacienții cu vârsta ≥ 4 săptămâni până la < 3 luni (N=8) 1 mg/kg pentru pacienții cu vârsta < 4 săptămâni (N=1)). Tulpina predominantă a virusului gripal în acest studiu a fost reprezentată de subtipul A/H3. Obiectivul principal a fost evaluarea siguranței și FC unei singure doze de baloxavir marboxil administrate pe cale orală. Un obiectiv secundar a fost evaluarea eficacității baloxavir marboxil pe baza criteriilor de evaluare a eficacității, inclusiv intervalul de timp până la atenuarea semnelor și simptomelor (tuse și simptome nazale, timpul până la revenirea la starea normală de sănătate și activitate cât și durata febrei). Nu s-au identificat probleme noi privind siguranța.

Prevenția gripei după expunere

Blockstone (1719T0834) a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, multicentric, realizat pe un număr de 749 subiecți în Japonia, pentru a evalua eficacitatea și siguranța administrării orale a unei doze unice de baloxavir marboxil comprimate sau a unei doze unice de baloxavir marboxil granule pentru suspensie, comparativ cu placebo, în prevenția gripei după expunere. Subiecții au fost contacți familiari ai pacienților de referință infectați cu gripă.

Au fost 607 de subiecți cu vârsta ≥ 12 ani și 142 de subiecți cu vârsta de 1 an până la < 12 ani care au primit fie o doză de baloxavir marboxil în funcție de greutatea corporală, ca în studiile pentru indicația de tratament, fie placebo. Majoritatea subiecților (73%) au fost înrolați într-un interval de 24 de ore de la debutul simptomelor la pacienții de referință. Tulpinile de virus gripal predominante la pacienții de referință din acest studiu au fost reprezentate de subtipul A/H3NX (48,6%) și subtipul A/H1N1pdm (47,5%) urmate de gripa B (0,7%).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost proporția contactelor familiari care au fost infectați cu virusul gripal și care au prezentat febră și cel puțin un simptom respirator în intervalul cuprins între ziua 1 și ziua 10.

S-a constatat o reducere semnificativă statistic a proporției subiecților cu gripă simptomatică și confirmată prin analizele de laborator, de la 13,6%, în grupul la care s-a administrat placebo, la 1,9% în grupul tratat cu baloxavir marboxil (vezi Tabelul 8).

Tabelul 8. Proporția subiecților cu virus gripal, febră și cel puțin un simptom respirator (baloxavir versus placebo)

Proporția subiecților cu virus gripal, febră și cel puțin un simptom respirator (%) populația mITT*			
Baloxavir marboxil (Î 95%)	Placebo (Î 95%)	Rata de risc ajustată (Î 95%)	Valoare p
N=374 1,9 (0,8, 3,8)	N=375 13,6 (10,3, 17,5)	0,14 (0,06, 0,30)	< 0,0001
Proporția subiecților ≥ 12 ani cu virus gripal, febră și cel puțin un simptom respirator (%)			
N=303 1,3 (0,4, 3,3)	N=304 13,2 (9,6, 17,5)	0,10 (0,04, 0,28)	< 0,0001
Proporția subiecților cu vârsta de la 1 an până la < 12 ani cu virus gripal, febră și cel puțin un simptom respirator (%)			
N = 71 4,2 (0,9, 11,9)	N = 71 15,5 (8, 26)	0,27 (0,08, 0,90)	0,0339

* mITT: intenție de tratament modificată. Populația mITT a inclus toți subiecții cărora li s-a administrat medicamentul de studiu, randomizați în cadrul membrilor gospodăriei pacienților zero, infectați cu gripă, și au avut disponibile date de eficacitate după intrarea în studiu. Populația mITT a fost analizată ca randomizată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea pe cale orală, baloxavir marboxil este transformat în proporție mare în metabolitul său activ, baloxavir. Valoarea concentrației plasmatice a baloxavir marboxil este foarte mică sau situată sub limita de cuantificare ($< 0,100$ ng/ml).

Parametrii farmacocinetici (FC) ai baloxavirului au fost caracterizați la subiecți adulți sănătoși și la pacienți cu simptome asemănătoare gripei. FC baloxavirului a fost descrisă cel mai bine de un model de FC populațională cu un model bicompartimental de dispunere cu procese de absorbție și eliminare de prim ordin, incluzând un model sigmoid- $E_{\max}$ pentru cuantificarea clearance-ului și maturării cu vârsta la sugari. S-a constatat că greutatea corporală și rasa au efecte semnificative asupra farmacocineticii.

La adulți, după administrarea unică de baloxavir marboxil în doze terapeutice, media estimată a ASC_{0-inf} pentru baloxavir a fost de 9580 și 4750 ng.hr/ml, iar media estimată a $C_{\max}$ a fost de 95,2 și 62,4 ng/ml la populațiile asiatice și, respectiv, non-asiatice.

După o singură administrare pe cale orală a 80 mg de baloxavir marboxil, intervalul de timp până la atingerea concentrației plasmatice maxime ($T_{\max}$) este de aproximativ 4 ore, în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea absolută a baloxavir după administrarea orală a unei doze de baloxavir marboxil nu a fost stabilită.

Efectul alimentelor

Într-un studiu asupra efectelor alimentelor după administrarea unei doze de 40 mg de baloxavir marboxil la voluntari sănătoși, valorile concentrației plasmatice maxime ($C_{\max}$) și ariei de sub curbă (ASC_{0-inf}) pentru baloxavir au scăzut cu 48% (media geometrică (CV%) de 67,6 (40,0) comparativ cu 130 (24,1) ng/ml) și cu 36% (media geometrică (DS) de 4540 (38,8) comparativ cu 7090 (19,6) ng.oră/ml, după consumul de alimente (cu o masă de aproximativ 400 până la 500 kcal obținute din grăsimi) în comparație cu condițiile de repaus alimentar, respectiv. $T_{\max}$ nu s-a modificat în condițiile ingerării de alimente. În studiile clinice nu au existat diferențe relevante din punct de vedere clinic, în ceea ce privește eficacitatea, atunci când baloxavir a fost administrat împreună cu alimente comparativ cu administrarea fără alimente.

Distribuție

În cadrul unui studiu efectuat *in vitro*, legarea baloxavir de proteinele plasmatice umane, în special de albumină, a fost de 92,9% până la 93,9%. Volumul aparent de distribuție a baloxavirului pe parcursul fazei terminale de eliminare plasmatică (V_z/F) după o singură administrare pe cale orală a baloxavir marboxil este de aproximativ 1180 l la subiecții de rasă caucaziană și de 647 l la subiecții din Japonia. Estimările parametrilor FC populaționali au fost de 260 l pentru volumul periferic aparent de distribuție (V_p/F) și de 489 l și 735 l pentru volumul central aparent (V_c/F) de distribuție la populațiile de origine asiatică și, respectiv, non-asiatică.

Metabolizare

Baloxavirul este preponderent metabolizat de UGT1A3 pentru a forma un glucuronoconjugat și cu o proporție minoră de enzima CYP3A4 pentru a forma un sulfoxid.

Studii de interacțiuni medicamentoase

Pe baza studiilor de interacțiuni medicamentoase (DDI) *in vitro* și *in vivo*, nu se preconizează ca baloxavir marboxil și baloxavir să inhibe izoenzimele din familiile CYP sau UGT sau să provoace inducerea relevantă a enzimelor CYP.

Pe baza studiilor *in vitro* ale interacțiunii cu transportorii și cu medicamentele *in vivo*, nu se anticipează nicio interacțiune farmacocinetică relevantă între baloxavir marboxil sau baloxavir și medicamentele care sunt substraturi ale următorilor transportori: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, sau MATE2K.

Excreție

După o singură administrare a 40 mg de baloxavir marboxil marcat [^{14}C], proporția radioactivității totale excretate în materiile fecale a fost de 80,1% din doza administrată și proporția eliminată în urină, de 14,7% (3,3% și 48,7% din doza administrată a fost excretată ca baloxavir în urină și, respectiv în materii fecale).

Eliminare

Analizele FC populaționale au estimat un clearance aparent după administrarea orală (CL/F) de 5,47 l/oră și 11,02 l/oră pentru baloxavir la populația asiatică și, respectiv, non-asiatică.

Valoarea aparentă a timpului final de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2,z}$) a baloxavirului după o singură administrare de baloxavir marboxil pe cale orală este de 79,1, 50,3 și 29,4 ore la subiecții adulți, adolescenți și, respectiv copii, de rasă caucaziană. Pe baza analizei de farmacocinetică populațională, clearance-ul oral aparent al baloxavirului (CL/F) și volumul aparent de distribuție pentru compartimentul central (V_c/F) au crescut cu greutatea corporală cu diferiți exponenți, prin urmare, timpul de înjumătățire plasmatică este mai scurt la pacienții cu o greutate corporală mai mică (de exemplu un $t_{1/2}$ mai scurt la copii și adolescenți comparativ cu adulții (vezi Tabelul 9 și subsecțiunea „Rasa”, de mai jos).

Tabelul 9. Timpul de înjumătățire plasmatică al baloxavirului pe vârstă și rasă

	< 12 ani		≥ 12 ani	
	Non-asiatici	Asiatici	Non-asiatici	Asiatici
$t_{1/2}$ (h) Medie (AS)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Liniaritate/non-liniaritate

După administrarea orală a unei doze unice de baloxavir marboxil, baloxavirul are o farmacocinetică liniară în intervalul de doze terapeutice de 6 mg până la 80 mg.

Grupe speciale de pacienți

Greutate corporală

Greutatea corporală este o covariabilă importantă pentru farmacocinetica baloxavir, conform unei analize farmacocinetice populaționale, independent de vârstă. Recomandările de doze pentru baloxavir marboxil sunt bazate pe greutatea corporală atât la pacienții adulți, cât și la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

Sex

O analiză farmacocinetică derulată la nivelul populației nu a identificat vreo influență clinic semnificativă a sexului asupra farmacocineticii baloxavirului. Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de sex.

Rasa

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale s-a determinat că rasa reprezintă o covariabilă independentă de vârstă pentru Cl/F și Vc/F a baloxavirului, pe lângă greutatea corporală; cu toate acestea, nu este necesară ajustarea dozelor de baloxavir marboxil în funcție de rasă.

Vârsta

O analiză farmacocinetică populațională în care au fost utilizate concentrațiile plasmatice de baloxavir din studiile clinice la subiecți cu vârste cuprinse între 1 și 85 de ani nu a identificat vârsta drept covariabilă cu impact relevant asupra farmacocineticii baloxavirului. În cadrul unei analize FC care a inclus 57 de pacienți sugari cu vârsta sub 1 an, vârsta a influențat semnificativ Cl/F; s-a estimat un timp de înjumătățire relativ la maturizare de 38,3 săptămâni. Cu toate acestea, nu este necesară nicio ajustare a dozei de baloxavir marboxil în funcție de vârstă.

Copii și adolescenți

Datele privind farmacocinetica baloxavirului au fost colectate de la pacienți cu vârsta de la 3 săptămâni până la < 12 ani. Regimul de tratament cu doze ajustate în funcție de greutatea corporală (2 mg/kg pentru o greutate de până la 20 kg și 40 mg pentru o greutate de ≥ 20 kg) generează expuneri similare la baloxavir la doze terapeutice de baloxavir marboxil la adulți (40 mg pentru pacienții adulți < 80 kg și 80 mg pentru pacienții adulți ≥ 80 kg) atât la populațiile asiatice cât și la cele non-asiatice de pacienți (vezi tabelul 10).

Tabelul 10. Valorile medii (percentila 5– 95) ale parametrilor farmacocinetici ai baloxavirului la pacienți non-asiatici cu vârsta de 3 săptămâni și peste, cărora li s-a administrat oral o doză unică de baloxavir marboxil

Grupul de vârstă	Doza de grup*	N	ASC _{0-inf} (ng.ore/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	T _{max} (ore)	T _{1/2} (ore)
22 - < 28 zile	1 mg/kg**	1	2640 [NA, NA]***	66,9 [NA, NA]	8,71 [NA, NA]	5 [NA, NA]	23,4 [NA, NA]
28 zile - < 3 luni	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 luni - < 1 an	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 ani	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 ani	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 ani	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 ani și peste	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]

* Doza de grup este bazată pe greutatea corporală: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** Pentru categoriile de vârstă fără observații FC la doza recomandată de baloxavir marboxil, modelarea FC populațională prevede că o doză de 2 mg/kg administrată la copii cu vârsta cuprinsă între 22 zile și 3 luni produce o expunere similară cu cea observată la adulți și copii mai mari.

***NA: Nu este aplicabil

Farmacocinetica baloxavir la copii cu vârsta < 3 săptămâni nu a fost stabilită.

Vârștnici

Datele farmacocinetice colectate de la 181 pacienți cu vârsta ≥ 65 ani indică faptul că expunerea la baloxavir în plasmă a fost similară cu cea observată la pacienții cu vârsta de la ≥ 12 la 64 ani.

Insuficiență hepatică

Nu au fost observate diferențe relevante clinic în ceea ce privește farmacocinetica baloxavirului între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A și B, Child-Pugh), comparativ cu subiecții control sănătoși, cu funcție hepatică în parametrii normali.

Farmacocinetica medicamentului la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu a fost evaluată (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii baloxavirului marboxil sau a baloxavirului nu au fost evaluate. Nu se anticipează vreun efect al insuficienței renale asupra eliminării baloxavirului marboxil sau a baloxavirului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice de evaluare a siguranței și a toxicității acute și după doze repetate.

La șobolan, a fost observată prelungirea timpului de protrombină (PT) și a timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT), la expuneri cel puțin egale cu expunerea la om pe baza ASC_{0-24ore}, în condiții experimentale specifice, de exemplu în condiții de repaus alimentar sau atunci când mâncarea este fie sterilizată în autoclav sau tratată cu radiații, rezultând condiții limitate/deficitare de vitamina K. Aceste efecte nu au fost observate în studiile efectuate la maimuță cu o durată de până la 4 săptămâni, la cea mai mare doză testată, de 8 ori mai mare decât expunerea la om, pe baza ASC_{0-24ore}. Acestea sunt considerate că au o relevanță clinică limitată.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu baloxavir marboxil.

Promedicamentul baloxavir marboxil și forma sa activă, baloxavir, nu au fost considerate genotoxice fiind testate negativ în testele mutației inverse bacteriene, testelor micronucleilor de celule de mamifere, și, deoarece baloxavir marboxil a fost negativ la testul *in vivo* al micronucleilor la rozătoare.

Baloxavir marboxil nu a avut efecte asupra fertilității atunci când a fost administrat pe cale orală la masculi și femele de șobolan, în doze ce reprezintă o expunere de 5 ori mai mare decât expunerea la om pe baza ASC_{0-24ore}.

Baloxavir marboxil nu a determinat malformații congenitale la șobolan și iepure.

Studiul privind efectele toxice asupra dezvoltării embrio-fetale după administrarea orală de doze zilnice de baloxavir marboxil la femele de șobolan, din ziua 6 până în ziua 17 de gestație, nu a evidențiat semne de toxicitate maternă sau fetală, în contextul expunerii până la doza testată maximă, de 5 ori mai mare decât expunerea la om, pe baza ASC_{0-24ore}.

La iepure, administrarea unor doze ce reprezintă o expunere de 14 ori mai mare decât expunerea la om pe baza ASC_{0-24ore}, în urma administrării DMRO, a cauzat toxicitate maternă soldată cu avorturi spontane și o creștere semnificativă a frecvenței modificărilor scheletice (coastă cervicală) la fete. Modificările scheletice au fost resorbite în procesul de creștere al vertebrei cervicale adiacente. Administrarea unei doze reprezentând o expunere de 6 ori mai mare decât expunerea la om pe baza ASC_{0-24ore}) la iepure nu a produs niciun fel de efecte adverse.

Studiul asupra dezvoltării pre- și postnatale efectuat la șobolan nu a evidențiat efecte adverse legate de baloxavir marboxil la femele și pui, în contextul expunerii la doze de testare mari, ce reprezintă o expunere de 5 ori mai mare decât expunerea la om pe baza ASC_{0-24ore}.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică (E468)
Povidonă (K25) (E1201)
Celuloză microscristalină (E460)
Stearil fumarat de sodiu

Învelișul capsulei

Hipromeloză (E464)
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Xofluza 20 mg și 40 mg comprimate filmate

7 ani

Xofluza 80 mg comprimate filmate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere (OPA/fole aluminiu /PVC, sigilate cu folie de aluminiu).

Mărimea ambalajului

Xofluza 20 mg comprimate filmate

1 blister conținând 2 comprimate filmate

Xofluza 40 mg comprimate filmate

1 blister conținând 1 comprimat filmat
1 blister conținând 2 comprimate filmate

Xofluza 80 mg comprimate filmate

1 blister conținând 1 comprimat filmat

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 07 Ianuarie 2021
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 Noiembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xofluza 2 mg/ml granule pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de suspensie orală conține 2 mg de baloxavir marboxil.

Un flacon conține 40 mg de baloxavir marboxil.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare 20 ml de suspensie orală conține 1,03 mmol (sau 23,6 mg) sodiu și 700 mg de maltitol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru suspensie orală.

Granule de culoare albă până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul gripei

Xofluza este indicat pentru tratamentul gripei necomplicate la pacienți cu vârsta de 3 săptămâni și peste.

Prevenția gripei după expunere

Xofluza este indicat pentru tratamentul profilactic al gripei după expunerea la virus, la persoane cu vârsta de 3 săptămâni și peste.

Xofluza trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul gripei

Se va administra o singură doză de baloxavir marboxil, cât de repede posibil, în interval de 48 ore de la instalarea simptomului/simptomelor.

Prevenția gripei după expunere

Se va administra o singură doză de baloxavir marboxil cât de repede posibil, în interval de 48 ore după contactul apropiat cu o persoană diagnosticată sau suspectă de gripă (vezi pct. 5.1).

Adulți, adolescenți, copii și sugari (cu vârsta de ≥ 3 săptămâni)

Doza orală recomandată de baloxavir marboxil este indicată în funcție de greutatea corporală (vezi Tabelul 1).

Adulții, adolescenții și copiii cu greutatea corporală ≥ 20 kg care pot să înghită comprimate pot primi, în schimb, tratament cu Xofluza comprimate la o doză de 40 mg sau 40 mg, în funcție de greutatea

corporală a pacientului. A se vedea RCP-ul pentru Xofluza comprimate pentru informații privind dozele.

Tabelul 1. Doza de baloxavir marboxil în funcție de greutatea corporală (vârsta de ≥ 3 săptămâni)

Greutatea corporală a pacientului (kg)	Doza unică recomandată de suspensie orală	Volumul suspensiei orale*
< 20 kg	2 mg per kg greutate corporală	1 ml per kg greutate corporală
≥ 20 kg până la < 80 kg	40 mg	20 ml
≥ 80 kg	80 mg	40 ml**

* Volumul suspensiei din flacon după reconstituire este de 22 ml. Volumul exact care trebuie administrat trebuie măsurat cu ajutorul măsurii dozatoare pentru administrare orală incluse în cutie. De exemplu, 20 ml suspensie asigură doza unică recomandată de 40 mg.

**Doza necesită 2 flacoane de Xofluza granule pentru suspensia orală.

Nu există date clinice privind utilizarea unei doze repetate de baloxavir marboxil pentru tratamentul gripei necomplicate sau pentru prevenția gripei după expunere, în orice sezon gripal.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Siguranța și eficacitatea baloxavir marboxil nu au fost studiate la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea baloxavir marboxil la nou-născuți prematuri și copii cu vârsta < 3 săptămâni nu au fost încă stabilite. Nu sunt date disponibile.

Mod de administrare

Administrare pe cale orală sau enterală.

Xofluza poate fi administrat împreună cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Granulele pentru suspensie orală și suspensia orală finală nu trebuie amestecate cu alimentele. Orice asociere în afara recomandărilor este responsabilitatea profesionistului din domeniul sănătății sau a utilizatorului.

Xofluza nu trebuie administrat împreună cu produse care conțin cationi polivalenți, cum sunt laxativele, antiacidele sau suplimentele orale care conțin fier, zinc, seleniu, calciu sau magneziu (vezi pct. 4.5).

Se recomandă ca, Xofluza granule pentru suspensie orală să fie reconstituită de către un profesionist din domeniul sănătății înainte de eliberare. Dacă pacientul sau persoana care îl îngrijește prepară

suspensia orală, aceștia trebuie să fie sfătuiți să citească instrucțiunile de utilizare înainte de preparare și administrare.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea granulelor de Xofluza înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Aspectul după reconstituire este o suspensie opacă, de culoare alb-gri, albă până la galben deschis. Doza recomandată poate fi administrată enteral, printr-un tub de alimentare gastrică. Tubul trebuie spălat cu apă înainte și după administrarea de Xofluza. Urmați instrucțiunile producătorului pentru administrarea medicamentului prin tubul de alimentare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sodiu

Acest medicament conține 23,6 mg de sodiu per 20 ml de suspensie orală, echivalentul a 1,2% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

Maltitol

Acest medicament conține 700 mg de maltitol per 20 ml de suspensie orală. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să ia acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra baloxavir marboxil sau a metabolitului său activ, baloxavir

Medicamentele care conțin cationi polivalenți pot scădea concentrațiile plasmatice ale baloxavirului. Xofluza nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care conțin cationi polivalenți, cum sunt laxativele, antiacidele sau cu suplimente cu administrare orală ce conțin fier, zinc, seleniu, calciu sau magneziu.

Răspunsul imun la virusul gripal

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile dintre vaccinurile antigripale și baloxavir marboxil. În studiile asupra gripei dobândite pe cale naturală, tratamentul cu Xofluza nu a interferat cu răspunsul imun umoral normal față de infecția gripală.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele clinice privind utilizarea baloxavir marboxil la femeile gravide sunt insuficiente sau inexistente.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Xofluza în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă baloxavir marboxil sau baloxavir se excretă în laptele uman. Baloxavir marboxil și metaboliții acestuia sunt secretați în laptele femelelor de șobolan care alăptează.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a se abține de la tratamentul cu Xofluza, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

În studiile efectuate cu baloxavir marboxil la animale nu au fost observate efecte asupra fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Xofluza nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

După punerea pe piață a medicamentului, au fost observate reacții de hipersensibilitate care includ raportări de anafilaxie/reacții anafilactice și forme mai puțin severe de reacții de hipersensibilitate, inclusiv urticarie și angioedem. Dintre aceste reacții adverse, doar urticaria a fost observată în studiile clinice, cu o frecvență estimată încadrată în categoria „mai puțin frecvente”.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse asociate cu medicamentul au fost identificate după punerea pe piață a baloxavir marboxil (tabelul 2) pe baza raportărilor spontane ale cazurilor și pe baza cazurilor din programele de studii non-intervenționale. Reacțiile adverse asociate cu administrarea medicamentului sunt enumerate conform sistemului MedDRA de clasificare pe aparate, sisteme și organe, iar categoriile de frecvență estimate pentru fiecare reacție adversă indusă de medicament sunt bazate pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2. Reacțiile adverse asociate cu medicamentul, identificate după punerea pe piață, la adulți, adolescenți și copii

Aparate, sisteme și organe (ASC)	Reacție adversă (termen preferat [TP], MedDRA)	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie ^a	Cu frecvență necunoscută
	Reacții anafilactice ^a	Cu frecvență necunoscută
	Hipersensibilitate ^a	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Diaree ^b	Frecvente
	Vărsături ^b	Frecvente
	Colită ischemică ^a	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Urticarie ^b	Mai puțin frecvente
	Angioedem ^a	Cu frecvență necunoscută

^aNu au fost raportați în studiile clinice.

^bFrecvența calculată se bazează pe datele din studiile clinice finalizate.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al baloxavir marboxil la copii și adolescenți (de la 3 săptămâni până la < 12 ani) a fost determinat pe baza datelor colectate din tratament și studiile de profilaxie post-expunere expunere și pentru pacienții cu vârsta de 5 ani și peste, din studiul privind transmiterea gripei în familie. Tabelul 3 prezintă reacțiile adverse la medicament identificate în urma experienței din studiile clinice.

Reacția anafilactică, anafilaxia, urticaria și angioedemul (umflarea a feței, pleoapelor și a buzelor) au fost raportate la copii și adolescenți după punerea pe piață (vezi Tabelul 2).

Tabelul 3. Reacțiile adverse asociate cu medicamentul, provenite din experiența din studiile clinice, identificate la copii

Aparate, sisteme și organe (ASC)	Reacție adversă (termen preferat [TP], MedDRA)	Frecvență
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Frecvente
	Vărsături	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri de supradozaj cu baloxavir marboxil atât din studiile clinice, cât și din experiența după punerea pe piață. În majoritatea cazurilor de raportare a unui supradozaj, nu au fost semnalate reacții adverse. Datele nu sunt suficiente pentru anticiparea simptomelor ce pot apărea în urma supradozajului.

Abordare terapeutică

Nu există un antidot specific cunoscut pentru Xofluza. În eventualitatea unui supradozaj, se va iniția tratamentul de susținere uzual, pe baza semnelor și simptomelor pacientului.

Eliminarea semnificativă prin dializă a baloxavirului este improbabilă, din cauza legării în proporție mare de proteinele plasmatiche.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru uz sistemic, alte antivirale. Cod ATC: J05AX25.

Mecanism de acțiune

Baloxavir marboxil este un promedicament, care este convertit prin hidroliză la baloxavir, substanța activă care exercită acțiunea antigripală. Baloxavir acționează asupra endonucleazei cap-dependente (*cap-dependent endonuclease*, CEN), o enzimă specifică virusului gripal din subunitatea proteică

acidă a complexului ARN-polimerază virală, inhibând astfel procesul de transcripție al genomurilor virusului gripal și, implicit, replicarea virală.

Activitatea in vitro

În cadrul unui test de inhibare enzimatică, concentrația inhibitorie 50% (CI₅₀) a baloxavirului a fost de 1,4 până la 3,1 nmol/l pentru virusurile gripale tip A și de 4,5 până la 8,9 nmol/l pentru virusurile gripale tip B.

Valorile concentrației mediane efective 50% (CE₅₀), determinată pe celule Madin Darby de rinichi de câine (*Madin-Darby Canine Kidney*, MDCK) ale baloxavirului au fost de 0,73 nmol/l (n=31; interval: 0,20-1,85 nmol/l) pentru tulpinile din subtipul A/H1N1, de 0,83 nmol/l (n=33; interval: 0,35-2,63 nmol/l) pentru tulpinile din subtipul A/H3N2 și de 5,97 nmol/l (n=30; interval: 2,67-14,23 nmol/l) pentru tulpinile virale de tip B.

În cadrul unui test de reducere a titrului viral efectuat pe celule MDCK, valorile concentrației efective 90% (CE₉₀) pentru baloxavir s-au situat în intervalul 0,46 - 0,98 nmol/l pentru subtipurile virale A/H1N1 și A/H3N2, în intervalul 0,80 - 3,16 nmol/l pentru subtipurile A/H5N1 și A/H7N9 ale virusului gripei aviare și în intervalul 2,21 – 6,48 nmol/l pentru virusurile de tip B.

Rezistența

Virusurile cu mutațiile PA/I38T/F/M/N/S sau cu mutația PA/T20K selectată *in vitro* sau în studiile clinice prezintă sensibilitate redusă la baloxavir. Mutațiile PA/I38T/F/M/N/S au condus la o creștere a valorilor CE₅₀ variind de la 11 la 57 ori pentru virusurile gripale tip A și de la 2 la 8 ori pentru virusurile gripale tip B. Mutația PA/T20K a condus la o creștere de 7 ori a valorii CE₅₀ pentru virusul gripal de tip B.

În patru studii clinice de fază 3 asupra tratamentului gripei necomplicate și în studiul de fază 3b privind reducerea transmiterii gripei în familie, nu s-a depistat rezistență la baloxavir la momentul inițial. În cele două studii clinice cu tratament cu baloxavir marboxil efectuate la adulți și adolescenți, mutațiile PA/I38T/M/N emergente terapeutic au fost depistate la 36/370 (9,7%) și la 15/290 (5,2%) dintre pacienții tratați cu baloxavir marboxil, dar nu au fost detectate la niciunul din pacienții la care s-a administrat placebo.

În cadrul studiului de fază 3 efectuat la copii cu vârsta de la 1 an până la < 12 ani (Ministone-2 [CP40563]), mutațiile emergente terapeutic PA/I38T/M/S au fost identificate la 11 din 57 (19,3%) subiecți infectați cu virusul gripal din grupul de tratament cu baloxavir marboxil.

În cadrul studiului de fază 3 efectuat la copii cu vârsta < 1 an (Ministone-1 [CP40599]), mutațiile PA/I38T și PA/T20K au fost identificate la 2 din 13 (15,4%) subiecți infectați cu virusul gripal din grupul de tratament cu baloxavir marboxil.

În studiul clinic de fază 3 asupra prevenției după expunere Blockstone (1719T0834), PA/I38T/M au fost depistate la 10 din 374 (2,7%) pacienți tratați cu baloxavir marboxil. Substituțiile PA/I38 nu au fost detectate la pacienții la care s-a administrat placebo, cu excepția a doi pacienți cărora li s-a administrat baloxavir marboxil ca medicație de urgență.

În studiul de fază 3b privind reducerea transmiterii gripei în familie, mutațiile PA/I38M/N/T emergente terapeutic au fost depistate la 15 din 208 pacienți de referință infectați cu gripă (7,2%) din grupul tratat cu baloxavir marboxil.

Baloxavir este activ *in vitro* împotriva virusurilor gripale considerate a fi rezistente la inhibitorii de neuraminidază, inclusiv tulpinile cu următoarele mutații: H274Y a virusului A/H1N1, E119V și R292K ale virusului A/H3N2, R152K și D198E ale virusului gripal de tip B, H274Y a virusului A/H5N1, R292K a virusului A/H7N9.

Studii clinice

Tratamentul gripei necomplicate

Pacienți adulți și adolescenți

Studiul Capstone 1 (1601T0831) a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, multicentric, realizat în Japonia și SUA pentru evaluarea eficacității și siguranței administrării orale a unei doze unice de baloxavir marboxil comprimate, comparativ cu administrarea de placebo și oseltamivir la pacienți adulți și adolescenți cu gripă necomplicată (vârsta ≥ 12 ani până la ≤ 64 ani), fără alte afecțiuni în afara gripei. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra baloxavir marboxil (la pacienții cu greutatea corporală de la 40 la 80 kg s-a administrat doza de 40 mg, iar la cei cu greutate corporală ≥ 80 kg s-a administrat doza de 80 mg), oseltamivir în doză de 75 mg de două ori pe zi timp de 5 zile (doar dacă aveau vârsta ≥ 20 de ani) sau placebo. Administrarea s-a realizat în 48 ore de la primul debut al simptomelor.

Au fost înrolați în total 1436 de pacienți (dintre aceștia 118 aveau vârsta ≥ 12 ani până la ≤ 17 ani) în sezonul gripal 2016-2017 din emisfera nordică. Tulpina predominantă a virusului gripal în acest studiu a fost reprezentată de subtipul A/H3 (84,8% până la 88,1%), urmată de subtipul B (8,3% până la 9,0%) și subtipul A/H1N1pdm (0,5% până la 3,0%). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost durata până la ameliorarea simptomelor (tuse, durere în gât, cefalee, congestie nazală, stare febrilă sau frisoane, dureri la nivelul mușchilor sau articulațiilor și fatigabilitate) (TTAS). Baloxavir marboxil a determinat o reducere semnificativă statistic în TTAS, în comparație cu placebo (Tabelul 4).

Tabelul 4. Capstone 1: Durata până la ameliorarea simptomelor (baloxavir marboxil comparativ cu placebo), populația ITTI*

Durata până la ameliorarea simptomelor (valoare mediană [ore])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (Î 95%) N=455	Placebo (Î 95%) N=230	Diferența dintre baloxavir marboxil și placebo (Î 95% pentru diferență)	Valoare p
53,7 (49,5, 58,5)	80,2 (72,6, 87,1)	-26,5 (-35,8, -17,8)	< 0,0001

Î: interval de încredere

*ITTI: Populație infectată tip intenție de tratament a constat din pacienți cărora li s-a administrat medicamentul de studiu, cu diagnostic confirmat de gripă. Confirmarea gripei s-a bazat pe rezultatele RT-PCR în Ziua 1.

La compararea grupului de tratament cu baloxavir marboxil cu cel la care s-a administrat oseltamivir nu s-a observat nicio diferență semnificativă statistic în TTAS (53,5 ore comparativ cu 53,8 ore, respectiv).

TTAS mediană (Î 95%) a fost de 49,3 (44,0, 53,1) și 82,1 (69,5, 92,9) ore în cazul pacienților care au fost simptomatici pentru > 0 până la ≤ 24 ore și 66,2 (54,4, 74,7) și 79,4 (69,0, 91,1) în cazul pacienților care au fost simptomatici pentru > 24 până la ≤ 48 ore, pentru baloxavir marboxil și, respectiv placebo.

Durata mediană până la rezoluția febrei la pacienții tratați cu baloxavir marboxil a fost de 24,5 ore (Î 95%: 22,6, 26,6), comparativ cu 42,0 ore (Î 95%: 37,4, 44,6) la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Între grupul tratat cu baloxavir marboxil și cel tratat cu oseltamivir nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește durata febrei.

Studiul Capstone 2 (1602T0832), a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, multicentric, pentru evaluarea eficacității și siguranței administrării orale a unei doze unice de baloxavir marboxil

comprimate, comparativ cu administrarea de placebo și oseltamivir la pacienți adulți și adolescenți (vârsta ≥ 12 ani) cu gripă necomplicată, care aveau cel puțin un factor preexistent predispozant pentru dezvoltarea complicațiilor. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra oral o doză unică de baloxavir marboxil (în funcție de greutatea corporală, ca în Capstone 1), oseltamivir 75 mg de două ori pe zi, o perioadă de 5 zile, sau placebo. Administrarea s-a realizat în 48 ore de la primul debut al simptomelor.

Din numărul total de 2184 pacienți, 59 pacienți aveau vârsta ≥ 12 până la ≤ 17 ani, 446 pacienți aveau vârsta ≥ 65 până la ≤ 74 ani, 142 pacienți aveau vârsta ≥ 75 până la ≤ 84 ani și 14 pacienți aveau vârsta ≥ 85 ani. Tulpinile predominante de virus gripal în acest studiu au fost reprezentate de subtipul A/H3 (46,9% până la 48,8%) și virusul gripal tip B (38,3% până la 43,5%). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost durata până la ameliorarea simptomelor de gripă (tuse, durere în gât, cefalee, congestie nazală, febrilitate sau frisoane, dureri la nivelul mușchilor sau articulațiilor și fatigabilitate) (TTIS). Baloxavir marboxil a determinat o reducere semnificativă statistic a TTIS comparativ cu placebo (Tabelul 5).

Tabelul 5. Capstone 2: Durata până la ameliorarea simptomelor gripale (baloxavir marboxil comparativ cu placebo), populația ITTI

Durata până la ameliorarea simptomelor gripale (valoare mediană [ore])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (Î 95%) N=385	Placebo (Î 95%) N=385	Diferența dintre baloxavir marboxil și placebo (Î 95% pentru diferență)	Valoare p
73,2 (67,5, 85,1)	102,3 (92,7, 113,1)	-29,1 (-42,8, -14,6)	< 0,0001

La compararea grupului de tratament cu baloxavir marboxil cu cel la care s-a administrat oseltamivir nu s-a observat nicio diferență semnificativă statistic din punct de vedere al TTIS (73,2 ore, comparativ cu 81,0 ore, respectiv).

TTIS mediană (Î 95%) a fost de 68,6 (62,4, 78,8) și 99,1 (79,1, 112,6) ore în cazul pacienților care au fost simptomatici pentru > 0 până la ≤ 24 ore și 79,4 (67,9, 96,3) și 106,7 (92,7, 125,4) în cazul pacienților care au fost simptomatici pentru > 24 până la ≤ 48 ore, pentru baloxavir marboxil și, respectiv placebo.

În cazul pacienților infectați cu virusul de tip A/H3, TTIS mediană a fost mai scurtă în grupul tratat cu baloxavir marboxil, comparativ cu cel la care s-a administrat placebo, însă nu și comparativ cu grupul în care s-a administrat oseltamivir (vezi tabelul 6). În subgrupul pacienților infectați cu virusul gripal de tip B, TTIS mediană a fost mai redusă în grupul tratat cu baloxavir marboxil, decât în cel la care s-a administrat placebo sau, respectiv, oseltamivir (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6. Durata până la ameliorarea simptomelor în funcție de subtipul virusului gripal, populația ITTI

Durata până la ameliorarea simptomelor (ore) Valoare mediană [Î 95%]			
Virus	Baloxavir marboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H3	75,4 [62,4; 91,6] N= 180	100,4 [88,4; 113,4] N= 185	68,2 [53,9; 81,0] N= 190
B	74,6 [67,4; 90,2] N= 166	100,6 [82,8; 115,8] N= 167	101,6 [90,5; 114,9] N= 148

Durata mediană până la rezoluția febrei a fost de 30,8 ore (Î 95%: 28,2, 35,4) în grupul tratat cu baloxavir marboxil, comparativ cu 50,7 ore (Î 95%: 44,6, 58,8) în grupul la care s-a administrat placebo. Între grupul tratat cu baloxavir marboxil și cel tratat cu oseltamivir nu au fost observate diferențe nete.

Frecvența generală a complicațiilor asociate cu gripa (deces, spitalizare, sinuzită, otită medie, bronșită și/sau pneumonie) a fost de 2,8% (11/388 pacienți) în grupul tratat cu baloxavir marboxil, comparativ cu 10,4% (40/386 pacienți) în grupul la care s-a administrat placebo. Frecvența generală mai scăzută a complicațiilor asociate cu gripa în grupul de tratament cu baloxavir marboxil, față de cel în care s-a administrat placebo a fost determinată în special de frecvența mai scăzută a cazurilor de bronșită (1,8% comparativ cu 6,0%) și sinuzită (0,3% comparativ cu 2,1%).

Pacienți sugari și copii (vârsta de 1 până la < 12 ani)

Ministone-2 (CP40563) a fost un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, cu control activ, pentru evaluarea siguranței, eficacității și farmacocineticii administrării orale a unei doze unice de baloxavir marboxil granule pentru suspensie orală, comparativ cu administrarea de oseltamivir la pacienți sugari și copii (vârsta de 1 până la <12 ani) cu simptome de tip gripal, fără alte afecțiuni.

Au fost randomizați, în total, 173 de pacienți în raport de 2:1 pentru a li se administra o doză orală unică de baloxavir marboxil pe baza greutății corporale (doză de 2 mg/kg în cazul pacienților cu greutatea < 20 kg sau de 40 mg în cazul pacienților cu greutatea ≥ 20 kg) sau oseltamivir (doză în funcție de greutatea corporală) timp de 5 zile. Pacienților li se poate administra paracetamol, după cum este necesar. Pacienții cu factori preexistenți predispozanți pentru dezvoltarea complicațiilor ((14% (25/173)) au fost incluși în studiu. Tulpina predominantă de virus gripal în acest studiu a fost subtipul A/H3. Obiectivul primar a fost compararea siguranței administrării unei doze unice de baloxavir marboxil cu cea a tratamentului timp de 5 zile cu oseltamivir administrat de două ori pe zi. Un obiectiv secundar a fost compararea eficacității baloxavir marboxil cu cea a oseltamivir pe baza criteriilor de evaluare a eficacității, inclusiv ameliorarea semnelor și simptomelor gripale (tuse și simptome nazale, intervalul de timp până la revenirea la starea de sănătate și activitate normală și durata febrei).

Intervalul de timp până la ameliorarea semnelor și simptomelor gripale a fost comparabil între grupul de tratament cu baloxavir marboxil (durata mediană de 138,1 ore [(Î 95%: 116,6, 163,2)] și grupul de tratament cu oseltamivir (durata mediană de 150 ore [(Î 95%: 115,0, 165,7)] (vezi Tabelul 7).

Tabelul 7. Intervalul de timp până la ameliorarea semnelor și simptomelor gripale

Intervalul de timp până la ameliorarea simptomelor (median [ore])	
Baloxavir marboxil (ÎÎ 95%) N=80	Oseltamivir (ÎÎ 95%) N=43
138,1 (116,6, 163,2)	150,0 (115,0, 165,7)

Durata mediană a febrei în grupul de tratament cu baloxavir marboxil (41,2 ore [ÎÎ 95%: 24,5, 45,7]) a fost comparabilă cu cea din grupul de tratament cu oseltamivir (46,8 ore [ÎÎ 95%: 30,0, 53,5]). Incidența generală a complicațiilor asociate gripei (deces, spitalizare, pneumonie, bronșită, sinuzită, otită medie, encefalită/encefalopatie, crize febrile, miozită) a fost de 7,4% (6/81 pacienți) în grupul de tratament cu baloxavir marboxil și de 7% (3/43 pacienți) în grupul de tratament cu oseltamivir. Incidența otitei medii a fost de 3,7% (3/81 pacienți) în grupul de tratament cu baloxavir marboxil și 4,7% (2/43 pacienți) în grupul de tratament cu oseltamivir. Sinuzita, pneumonia și bronșita au apărut, fiecare, la un pacient din grupul de tratament cu baloxavir marboxil și crizele febrile au apărut la un pacient din grupul de tratament cu oseltamivir.

Pacienți sugari (vârsta < 1 an)

Studiul Ministone-1 (CP40559) a fost un studiu multicentric, cu un singur braț, deschis, pentru evaluarea siguranței, farmacocineticii și eficacității administrării pe cale orală a unei singure doze de baloxavir marboxil la sugari (vârsta < 1 an) cu simptome gripale. Cel mai tânăr pacient recrutat în studiu a avut vârsta de 3 săptămâni. Extrapolarea eficacității la vârsta < 1 an s-a bazat pe expunerea corespunzătoare pentru adulți și copii mai mari.

În total, 48 de pacienți au primit o singură doză orală de baloxavir marboxil calculată pe baza greutateii corporale și vârstei (2 mg/kg pentru pacienții cu vârsta ≥ 3 luni (N=39), 1 mg/kg pentru pacienții cu vârsta ≥ 4 săptămâni până la < 3 luni (N=8) 1 mg/kg pentru pacienții cu vârsta < 4 săptămâni (N=1)). Tulpina predominantă a virusului gripal în acest studiu a fost reprezentată de subtipul A/H3. Obiectivul principal a fost evaluarea siguranței și FC unei singure doze de baloxavir marboxil administrate pe cale orală. Un obiectiv secundar a fost evaluarea eficacității baloxavir marboxil pe baza criteriilor de evaluare a eficacității, inclusiv intervalul de timp până la atenuarea semnelor și simptomelor (tuse și simptome nazale, timpul până la revenirea la starea normală de sănătate și activitate cât și durata febrei). Nu s-au identificat probleme noi privind siguranța.

Prevenția gripei după expunere

Blockstone (1719T0834) a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, multicentric, realizat pe un număr de 749 subiecți în Japonia, pentru a evalua eficacitatea și siguranța administrării orale a unei doze unice de baloxavir marboxil comprimate sau a unei doze unice de baloxavir marboxil granule pentru suspensie orală, comparativ cu placebo, în prevenția gripei după expunere. Subiecții au fost contactați familiali ai pacienților de referință infectați cu gripă.

Au fost 607 de subiecți cu vârsta ≥ 12 ani și 142 de subiecți cu vârsta de la 1 an până la < 12 ani care au primit fie o doză de baloxavir marboxil în funcție de greutatea corporală, ca în studiile pentru indicația de tratament, fie placebo. Majoritatea subiecților (73,0%) au fost înrolați într-un interval de 24 de ore de la debutul simptomelor la pacienții de referință. Tulpinile de virus gripal predominante la pacienții de referință din acest studiu au fost reprezentate de subtipul A/H3 (48,6%) și subtipul A/H1N1pdm (47,5%) urmate de gripa B (0,7%).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost proporția contactilor familiali care au fost infectați cu virusul gripal și care au prezentat febră și cel puțin un simptom respirator în intervalul cuprins între ziua 1 și ziua 10.

S-a constatat o reducere semnificativă statistic a proporției subiecților cu gripă simptomatică și confirmată prin analizele de laborator, de la 13,6%, în grupul la care s-a administrat placebo, la 1,9% în grupul tratat cu baloxavir marboxil (vezi Tabelul 8).

Tabelul 8. Proporția subiecților cu virus gripal, febră și cel puțin un simptom respirator (baloxavir versus placebo)

Proporția subiecților cu virus gripal, febră și cel puțin un simptom respirator (%) populația mITT			
Baloxavir marboxil (Î 95%)	Placebo (Î 95%)	Rata de risc ajustată (Î 95%)	Valoare p
N=374 1,9 (0,8, 3,8)	N=375 13,6 (10,3, 17,5)	0,14 (0,06, 0,30)	< 0,0001
Proporția subiecților ≥ 12 ani cu virus gripal, febră și cel puțin un simptom respirator (%)			
N=303 1,3 (0,4, 3,3)	N=304 13,2 (9,6, 17,5)	0,10 (0,04, 0,28)	< 0,0001
Proporția subiecților cu vârsta de la 1 an până la < 12 ani cu virus gripal, febră și cel puțin un simptom respirator (%)			
N=71 4,2 (0,9, 11,9)	N=71 15,5 (8, 26)	0,27 (0,08, 0,90)	0,0339

* mITT: intenție de tratament modificată. Populația mITT a inclus toți subiecții cărora li s-a administrat medicamentul de studiu, randomizați în cadrul membrilor gospodăriei pacienților zero, infectați cu gripă, și au avut disponibile date de eficacitate după intrarea în studiu. Populația mITT a fost analizată ca randomizată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea pe cale orală, baloxavir marboxil este transformat în proporție mare în metabolitul său activ, baloxavir. Valoarea concentrației plasmatice a baloxavir marboxil este foarte mică sau situată sub limita de cuantificare (< 0,100 ng/ml).

Parametrii farmacocinetici (FC) ai baloxavirului au fost caracterizați la subiecți adulți sănătoși și la pacienți cu simptome asemănătoare gripei. FC baloxavirului a fost descrisă cel mai bine de un model de FC populațională cu un model bicompartimental de dispunere cu procese de absorbție și eliminare de prim ordin, incluzând un model sigmoid- E_{max} pentru cuantificarea clearance-ului și maturării cu vârsta la sugari. S-a constatat că greutatea corporală și rasa au efecte semnificative asupra farmacocineticii.

La adulți, după administrarea unică de baloxavir marboxil în doze terapeutice, media estimată a ASC_{0-inf} pentru baloxavir a fost de 9580 și 4750 ng.hr/ml, iar media estimată a C_{max} a fost de 95,2 și 62,4 ng/ml la populațiile asiatice și, respectiv, non-asiatice.

După o singură administrare pe cale orală a 80 mg de baloxavir marboxil, intervalul de timp până la atingerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) este de aproximativ 4 ore, în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea absolută a baloxavir după administrarea orală a unei doze de baloxavir marboxil nu a fost stabilită.

Efectul alimentelor

Într-un studiu asupra efectelor alimentelor după administrarea unei doze de 40 mg de baloxavir marboxil la voluntari sănătoși, valorile concentrației plasmatice maxime (C_{max}) și ariei de sub curbă (ASC_{0-inf}) pentru baloxavir au scăzut cu 48% (media geometrică (CV%) de 67,6 (40,0) comparativ cu 130 (24,1) ng/ml) și cu 36% (media geometrică (DS) de 4540 (38,8) comparativ cu 7090 (19,6) ng.ora/ml, după consumul de alimente (cu o masă de aproximativ 400 până la 500 kcal obținute din grăsimi) în comparație cu condițiile de repaus alimentar, respectiv. T_{max} nu s-a modificat în condițiile ingerării de alimente. În studiile clinice nu au existat diferențe relevante din punct de vedere clinic, în ceea ce privește eficacitatea, atunci când baloxavir a fost administrat împreună cu alimente comparativ cu administrarea fără alimente.

Distribuție

În cadrul unui studiu efectuat *in vitro*, legarea baloxavir de proteinele plasmatice umane, în special de albumină, a fost de 92,9% până la 93,9%. Volumul aparent de distribuție a baloxavirului pe parcursul fazei terminale de eliminare plasmatică (V_z/F) după o singură administrare pe cale orală a baloxavir marboxil este de aproximativ 1180 litri la subiecții de rasă caucaziană și de 647 litri la subiecții din Japonia.

Estimările parametrilor FC populaționali au fost de 260 l pentru volumul periferic aparent de distribuție (V_p/F) și de 489 l și 735 l pentru volumul central aparent (V_c/F) de distribuție la populațiile de origine asiatică și, respectiv, non-asiatică.

Metabolizare

Baloxavirul este preponderent metabolizat de UGT1A3 pentru a forma un glucuronoconjugat și cu o proporție minoră de enzima CYP3A4 pentru a forma un sulfoxid.

Studii de interacțiuni medicamentoase

Pe baza studiilor de interacțiuni medicamentoase (DDI) *in vitro* și *in vivo*, nu se preconizează ca baloxavir marboxil și baloxavir să inhibe izoenzimele din familiile CYP sau UGT sau să provoace inducerea relevantă a enzimelor CYP.

Pe baza studiilor *in vitro* ale interacțiunii cu transportorii și cu medicamentele *in vivo*, nu se anticipează nicio interacțiune farmacocinetică relevantă între baloxavir marboxil sau baloxavir și medicamentele care sunt substraturi ale următorilor transportori: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, sau MATE2K.

Excreție

După o singură administrare a 40 mg de baloxavir marboxil marcat [^{14}C], proporția radioactivității totale excretate în materiile fecale a fost de 80,1% din doza administrată și proporția eliminată în urină, de 14,7% (3,3% și 48,7% din doza administrată a fost excretată ca baloxavir în urină și, respectiv în materii fecale).

Eliminare

Analizele FC populaționale au estimat un clearance aparent după administrarea orală (Cl/F) a baloxavir de 5,47 l/oră și 11,02 l/oră la nivelul populației asiatice și, respectiv, non-asiatice. Valoarea aparentă a timpului final de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2,z}$) a baloxavirului după o singură administrare de baloxavir marboxil pe cale orală este de 79,1, 50,3 și 29,4 ore la subiecții adulți, adolescenți și, respectiv copii, de rasă caucaziană. Pe baza analizei de farmacocinetică populațională, clearance-ul oral aparent al baloxavirului (Cl/F) și volumul aparent de distribuție pentru compartimentul central (Vc/F) au crescut cu greutatea corporală cu diferiți exponenți, prin urmare, timpul de înjumătățire plasmatică este mai scurt la pacienții cu o greutate corporală mai mică (de exemplu un $t_{1/2}$ mai scurt la copii și adolescenți comparativ cu adulții (vezi Tabelul 9 și subsecțiunea „Rasa”, de mai jos).

Tabelul 9. Timpul de înjumătățire plasmatică al baloxavirului pe vârstă și rasă

	< 12 ani		≥ 12 ani	
	Non-asiatici	Asiatici	Non-asiatici	Asiatici
$t_{1/2}$ (h) Medie (AS)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Liniaritate/non-liniaritate

După administrarea orală a unei doze unice de baloxavir marboxil, baloxavirul are o farmacocinetică liniară în intervalul de doze terapeutice de 6 mg până la 80 mg.

Grupe speciale de pacienți

Greutate corporală

Greutatea corporală este o covariabilă importantă pentru farmacocinetica baloxavir, conform unei analize farmacocinetice populaționale, independent de vârstă. Recomandările de doze pentru baloxavir marboxil sunt bazate pe greutatea corporală atât la pacienții adulți, cât și la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

Sex

O analiză farmacocinetică derulată la nivelul populației nu a identificat vreo influență clinic semnificativă a sexului asupra farmacocineticii baloxavirului. Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de sex.

Rasa

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale s-a determinat că rasa reprezintă o covariabilă independentă de vârstă pentru Cl/F și Vc/F a baloxavirului (Cl/F), pe lângă greutatea corporală; cu toate acestea, nu este necesară ajustarea dozelor de baloxavir marboxil în funcție de rasă.

Vârsta

O analiză farmacocinetică populațională în care au fost utilizate concentrațiile plasmatice de baloxavir din studiile clinice la subiecți cu vârste cuprinse între 1 și 85 de ani nu a identificat vârsta drept covariabilă cu impact relevant asupra farmacocineticii baloxavirului. În cadrul unei analize FC care a inclus 57 de pacienți sugari cu vârsta sub 1 an, vârsta a influențat semnificativ Cl/F; s-a estimat un timp de înjumătățire relativ la maturizare de 38,3 săptămâni. Cu toate acestea, nu este necesară nicio ajustare a dozei de baloxavir marboxil în funcție de vârstă.

Copii și adolescenți

Datele privind farmacocinetica baloxavirului au fost colectate de la pacienți cu vârsta de la 3

săptămâni până la < 12 ani. Regimul de tratament cu doze ajustate în funcție de greutatea corporală (2 mg/kg pentru o greutate de până la 20 kg și 40 mg pentru o greutate de ≥ 20 kg) generează expuneri similare la baloxavir la doze terapeutice de baloxavir marboxil la adulți (40 mg pentru pacienții adulți < 80 kg și 80 mg pentru pacienții adulți ≥ 80 kg) atât la populațiile asiatice cât și la cele non-asiatice de pacienți (vezi tabelul 10).

Tabelul 10. Valorile medii (percentila 5–95) ale parametrilor farmacocinetici ai baloxavirului la pacienți non-asiatici cu vârsta de 3 săptămâni și peste cărora li s-a administrat oral o doză unică de baloxavir marboxil

Grupul de vârstă	Doza de grup*	N	ASC _{0-inf} (ng.ore/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	T _{max} (ore)	T _{1/2} (ore)
22 - < 28 zile	1 mg/kg**	1	2640 [NA, NA]***	66,9 [NA, NA]	8,71 [NA, NA]	5 [NA, NA]	23,4 [NA, NA]
28 zile - < 3 luni	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 luni - < 1 an	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 ani	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 ani	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 ani	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 ani și peste	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]

* Doza de grup este bazată pe greutatea corporală: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** Pentru categoriile de vârstă fără observații FC la doza recomandată de baloxavir marboxil, modelarea FC populațională prevede că o doză de 2 mg/kg administrată la copii cu vârsta cuprinsă între 22 zile și 3 luni produce o expunere similară cu cea observată la adulți și copii mai mari.

***NA: Nu este aplicabil

Farmacocinetica baloxavir la copii cu vârsta < 3 săptămâni nu a fost stabilită.

Vârșnici

Datele farmacocinetice colectate de la 181 pacienți cu vârsta ≥ 65 ani indică faptul că expunerea la baloxavir în plasmă a fost similară cu cea observată la pacienții cu vârsta de la ≥ 12 la 64 ani.

Insuficiență hepatică

Nu au fost observate diferențe relevante clinic în ceea ce privește farmacocinetica baloxavirului între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A și B, Child-Pugh), comparativ cu subiecții control sănătoși, cu funcție hepatică în parametri normali.

Farmacocinetica medicamentului la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu a fost evaluată (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii baloxavirului marboxil sau a baloxavirului nu au fost evaluate. Nu se anticipează vreun efect al insuficienței renale asupra eliminării baloxavirului marboxil sau a baloxavirului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice de evaluare a siguranței și a toxicității acute și după doze repetate.

La șobolan, a fost observată prelungirea timpului de protrombină (PT) și a timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT), la expuneri cel puțin egale cu expunerea la om pe baza ASC_{0-24ore}, în condiții experimentale specifice, de exemplu în condiții de repaus alimentar sau atunci când mâncarea este fie sterilizată în autoclav sau tratată cu radiații, rezultând condiții limitate/deficitare de vitamina K. Aceste efecte nu au fost observate în studiile efectuate la maimuță cu o durată de până la 4 săptămâni, la cea mai mare doză testată, de 8 ori mai mare decât expunerea la om, pe baza ASC_{0-24ore}. Acestea sunt considerate că au o relevanță clinică limitată.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu baloxavir marboxil.

Promedicamentul baloxavir marboxil și forma sa activă, baloxavir, nu au fost considerate genotoxice fiind testate negativ în testele mutației inverse bacteriene, testelor micronucleilor de celule de mamifere, și, deoarece baloxavir marboxil a fost negativ la testul *in vivo* al micronucleilor la rozătoare.

Baloxavir marboxil nu a avut efecte asupra fertilității atunci când a fost administrat pe cale orală la masculi și femele de șobolan, în doze ce reprezintă o expunere de 5 ori mai mare decât expunerea la om pe baza ASC_{0-24ore}.

Baloxavir marboxil nu a determinat malformații congenitale la șobolan și iepure.

Studiul privind efectele toxice asupra dezvoltării embrio-fetale după administrarea orală de doze zilnice de baloxavir marboxil la femele de șobolan, din ziua 6 până în ziua 17 de gestație, nu a evidențiat semne de toxicitate maternă sau fetală, în contextul expunerii până la doza testată maximă, de 5 ori mai mare decât expunerea la om, pe baza ASC_{0-24ore}.

La iepure, administrarea unor doze ce reprezintă o expunere de 14 ori mai mare decât expunerea la om pe baza ASC_{0-24ore}, în urma administrării DMRO, a cauzat toxicitate maternă soldată cu avorturi spontane și o creștere semnificativă a frecvenței modificărilor scheletice (coastă cervicală) la fete. Modificările scheletice au fost resorbite în procesul de creștere al vertebrei cervicale adiacente. Administrarea unei doze reprezentând o expunere de 6 ori mai mare decât expunerea la om pe baza ASC_{0-24ore} la iepure nu a produs niciun fel de efecte adverse.

Studiul asupra dezvoltării pre- și postnatale efectuat la șobolan nu a evidențiat efecte adverse legate de baloxavir marboxil la femele și pui, în contextul expunerii la doze de testare mari, ce reprezintă o expunere de 5 ori mai mare decât expunerea la om pe baza ASC_{0-24ore}.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Siliciu coloidal anhidru (E551)
Hipromeloză (E464)
Maltitol (E965)
Manitol (E421)
Povidonă K25 (E1201)
Clorură de sodiu
Aromă de căpșuni (inclusiv propilenglicol)
Sucraloză (E955)
Talc (E553b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

După reconstituire, utilizați în decurs de 10 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Înainte de reconstituire: Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

După reconstituire: A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă de culoare brună cu capac de închidere securizat pentru copii.

Fiecare cutie conține: 1 flacon, 1 adaptor pentru flacon cu fixare prin apăsare, 1 măsură dozatoare, o seringă pentru administrare orală de 3 ml cu piston de culoare portocalie și o seringă pentru administrare orală de 10 ml cu piston transparent.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A nu se agita flaconul.

Se va evita contactul direct cu pielea.

Se recomandă ca Xofluza granule pentru suspensie orală să fie reconstituită de un profesionist din domeniul sănătății înainte de eliberare. Dacă este necesar, pacientul sau persoana care îl îngrijește pot de asemenea, să reconstituie suspensia orală. Profesionistul din domeniul sănătății trebuie să consilieze pacientul sau persoana care îl îngrijește cu privire la modul de reconstituire a suspensiei și trebuie să îi sfătuiască să citească instrucțiunile de utilizare înainte de preparare și administrare.

Xofluza granule pentru suspensie orală trebuie luate imediat sau în decurs de 10 ore de la reconstituire. Aruncați suspensia dacă nu este utilizată în decurs de 10 ore de la reconstituire.

Prepararea suspensiei orale

- 1 Loviți ușor fundul flaconului pentru a separa granulele unele de altele.
- 2 Adăugați o cantitate măsurată de 20 ml apă potabilă peste granule, utilizând o măsură dozatoare.
- 3 A nu se agita flaconul.
- 4 Agitați ușor suspensia pentru a vă asigura că granulele sunt uniform suspendate.
- 5 Scrieți pe eticheta flaconului 'A se arunca după' ora (10 ore de la momentul reconstituirii).
- 6 Indicați volumul suspensiei orale (2 mg/ml) care trebuie extras, pe baza greutății corporale (vezi Tabelul 1).

Aspectul după reconstituire este o suspensie opacă, de culoare alb-gri, albă până la galben deschis.

Consultați Instrucțiunile de utilizare incluse în cutie pentru detalii complete privind prepararea și administrarea Xofluza granule pentru suspensie orală.

Urmați instrucțiunile producătorului pentru administrarea medicamentului prin tubul de alimentare enterală.

Pentru administrare prin tuburi de alimentare gastrică, extrageți suspensia cu o seringă enterală. Spălați cu 1 ml de apă înainte și după administrarea enterală.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1500/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 07 Ianuarie 2021

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 Noiembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xofluza 10 mg granule în plic
Xofluza 30 mg granule în plic
Xofluza 40 mg granule în plic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Xofluza 10 mg granule în plic

Fiecare plic conține granule 500 mg, echivalent cu baloxavir marboxil 10 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare plic de 10 mg conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23,0 mg) și maltitol 175 mg.

Xofluza 30 mg granule în plic

Fiecare plic conține granule 1500 mg, echivalent cu baloxavir marboxil 30 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare plic de 30 mg conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23,0 mg) și maltitol 525 mg.

Xofluza 40 mg granule în plic

Fiecare plic conține granule 2000 mg, echivalent cu baloxavir marboxil 40 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare plic de 40 mg conține sodiu 1,03 mmol (sau 23,6 mg) și maltitol 700 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule în plic.
Granule de culoare albă până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul gripei

Xofluza este indicat pentru tratamentul gripei necomplicate la pacienți cu vârsta de 3 săptămâni și peste.

Prevenția gripei după expunere

Xofluza este indicat pentru tratamentul profilactic al gripei după expunerea la virus, la persoane cu vârsta de 3 săptămâni și peste.

Xofluza trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul gripei

Se va administra o singură doză de baloxavir marboxil, cât de repede posibil, în interval de 48 ore de la instalarea simptomului/simptomelor.

Prevenția gripei după expunere

Se va administra o singură doză de baloxavir marboxil cât de repede posibil, în interval de 48 ore după contactul apropiat cu o persoană diagnosticată sau suspectă de gripă (vezi pct. 5.1).

Adulți, adolescenți, copii și sugari (cu vârsta ≥ 3 săptămâni)

Doza orală unică recomandată de baloxavir marboxil se stabilește în funcție de greutatea corporală (vezi Tabelul 1).

Adulților, adolescenților și copiilor cu greutatea corporală ≥ 20 kg care pot înghiți comprimate li se poate administra în schimb tratament cu Xofluza comprimate în doză de 40 mg sau 80 mg, în funcție de greutatea corporală a pacientului. Consultați RCP-ul pentru Xofluza comprimate pentru informații privind doza.

Tabelul 1. Doza de baloxavir marboxil în funcție de greutatea corporală (vârsta ≥ 3 săptămâni)

Greutate corporală a pacientului (kg)	Doză unică recomandată, pe niveluri de dozare, în funcție de greutate ^a pentru baloxavir marboxil
< 9 kg	2 mg/kg ^b
≥ 9 kg până la < 15 kg	20 mg ^c
≥ 15 kg până la < 20 kg	30 mg
≥ 20 kg până la < 80 kg	40 mg
≥ 80 kg	80 mg ^d

^a Nivelurile de dozare în funcție de greutate se aplică pentru greutatea corporală ≥ 9 kg. Pentru greutatea corporală < 9 kg dozarea se face în funcție de greutatea corporală.

^b Prepararea și administrarea suspensiei (2 mg/ml) trebuie să se facă de către personalul medical. O doză de 2 mg/kg necesită un plic a 40 mg. Trebuie administrat 1 ml suspensie per kg (greutate corporală), de exemplu un copil cu greutatea de 8 kg trebuie să primească 8 ml de suspensie.

^c Doza necesită 2x Xofluza 10 mg granule în plic.

^d Doza necesită 2x Xofluza 40 mg granule în plic.

Nu există date clinice privind utilizarea unei doze repetate de baloxavir marboxil pentru tratamentul gripei necomplicate sau pentru prevenția gripei după expunere, într-un singur sezon gripal.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Siguranța și eficacitatea baloxavir marboxil nu au fost studiate la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea baloxavir marboxil la nou-născuți prematuri și copii cu vârsta < 3 săptămâni nu au fost încă stabilite. Nu sunt date disponibile.

Mod de administrare

Administrare pe cale orală sau enterală.

Xofluza poate fi administrat împreună cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Granulele și granulele amestecate cu apă potabilă nu trebuie amestecate cu alimente. Orice amestecare în afara recomandărilor este responsabilitatea personalului medical sau a utilizatorului.

Xofluza nu trebuie administrat împreună cu produse care conțin cationi polivalenți, cum sunt laxativele, antiacidele sau suplimentele orale care conțin fier, zinc, seleniu, calciu sau magneziu (vezi pct. 4.5).

Pentru instrucțiuni privind prepararea granulelor de Xofluza înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Doza recomandată poate fi administrată printr-un tub de alimentare enterală. Tubul trebuie clătit cu apă înainte și după administrarea Xofluza. Urmați instrucțiunile producătorului pentru tubul de alimentare pentru administrarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sodiu

Granulele de 10 mg și 30 mg în plic conțin sodiu mai puțin de 23 mg per plic, adică practic „nu conțin sodiu”.

Plicul de 40 mg granule conține sodiu 23,6 mg per plic. Această cantitate este echivalentă cu 1,2 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS, de 2 g sodiu pentru un adult.

Maltitol

Acest medicament conține 175 mg, 525 mg și 700 mg de maltitol per 10 mg, 30 mg și respectiv 40 mg granule în plic. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra baloxavir marboxil sau a metabolitului său activ, baloxavir

Medicamentele care conțin cationi polivalenți pot scădea concentrațiile plasmatice ale baloxavirului. Xofluza nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care conțin cationi polivalenți, cum sunt laxativele, antiacidele sau cu suplimente cu administrare orală ce conțin fier, zinc, seleniu, calciu sau magneziu.

Răspunsul imun la virusul gripal

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile dintre vaccinurile antigripale și baloxavir marboxil. În studiile asupra gripei dobândite pe cale naturală sau induse experimental, tratamentul cu Xofluza nu a interferat cu răspunsul imun umoral normal față de infecția gripală.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele clinice privind utilizarea baloxavir marboxil la femeile gravide sunt insuficiente sau inexistente.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Xofluza în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă baloxavir marboxil sau baloxavir se excretă în laptele uman. Baloxavir marboxil și metabolii acestuia sunt excretați în laptele femelelor de șobolan care alăptează.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a se abține de la tratamentul Xofluza, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

În studiile efectuate cu baloxavir marboxil la animale nu au fost observate efecte asupra fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Xofluza nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

După punerea pe piață a medicamentului, au fost observate reacții de hipersensibilitate care includ raportări de anafilaxie/reacții anafilactice și forme mai puțin severe de reacții de hipersensibilitate,

inclusiv urticarie și angioedem. Dintre aceste reacții adverse, doar urticaria a fost observată în studiile clinice, cu o frecvență estimată încadrată în categoria „mai puțin frecvente”.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse asociate cu medicamentul au fost identificate după punerea pe piață a baloxavir marboxil (tabelul 2) pe baza raportărilor spontane ale cazurilor și pe baza cazurilor din programele de studii non-intervenționale. Reacțiile adverse asociate cu administrarea medicamentului sunt enumerate conform sistemului MedDRA de clasificare pe aparate, sisteme și organe, iar categoriile de frecvență estimate pentru fiecare reacție adversă indusă de medicament sunt bazate pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2. Reacțiile adverse asociate cu medicamentul, identificate după punerea pe piață, la adulți, adolescenți și copii

Aparate, sisteme și organe (ASC)	Reacție adversă (termen preferat (TP), MedDRA)	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie ^a	Cu frecvență necunoscută
	Reacții anafilactice ^a	Cu frecvență necunoscută
	Hipersensibilitate ^a	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Diaree ^b	Frecvente
	Vărsături ^b	Frecvente
	Colită ischemică ^a	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Urticarie ^b	Mai puțin frecvente
	Angioedem ^a	Cu frecvență necunoscută

^aNu au fost raportați în studiile clinice.

^bFrecvența calculată se bazează pe studiile clinice finalizate.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al baloxavir marboxil la copii și adolescenți (de la 3 săptămâni până la < 12 ani) a fost determinat pe baza datelor colectate din tratament și studiile de profilaxie post-expunere și pentru pacienții cu vârsta de 5 ani și peste, din studiul privind transmiterea gripei în familie. Tabelul 3 prezintă reacțiile adverse la medicament identificate în urma experienței din studiile clinice.

Reacția anafilactică, anafilaxia, urticaria și angioedemul (umflarea a feței, pleoapelor și a buzelor) au fost raportate la copii și adolescenți după punerea pe piață (vezi Tabelul 2).

Tabelul 3. Reacțiile adverse asociate cu medicamentul, provenite din experiența din studiile clinice, identificate la copii

Aparate, sisteme și organe (ASC)	Reacție adversă (termen preferat (TP), MedDRA)	Frecvență
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Frecvente
	Vărsături	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri de supradozaj cu baloxavir marboxil atât din studiile clinice, cât și din experiența după punerea pe piață. În majoritatea cazurilor de raportare a unui supradozaj, nu au fost semnalate reacții adverse. Datele nu sunt suficiente pentru anticiparea simptomelor ce pot apărea în urma supradozajului.

Abordare terapeutică

Nu există un antidot specific cunoscut pentru Xofluza. În eventualitatea unui supradozaj, se va iniția tratamentul de susținere uzual, pe baza semnelor și simptomelor pacientului.

Eliminarea semnificativă prin dializă a baloxavirului este improbabilă, din cauza legării în proporție mare de proteinele plasmatiche.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru uz sistemic, alte antivirale. Cod ATC: J05AX25.

Mecanism de acțiune

Baloxavir marboxil este un promedicament, care este convertit prin hidroliză la baloxavir, substanța activă care exercită acțiunea antigripală. Baloxavir acționează asupra endonucleazei cap-dependente (*cap-dependent endonuclease*, CEN), o enzimă specifică virusului gripal din subunitatea proteică acidă a complexului ARN-polimerază virală, inhibând astfel procesul de transcripție al genomurilor virusului gripal și, implicit, replicarea virală.

Activitatea in vitro

În cadrul unui test de inhibare enzimatică, concentrația inhibitorie 50% (CI₅₀) a baloxavirului a fost de 1,4 până la 3,1 nmol/l pentru virusurile gripale tip A și de 4,5 până la 8,9 nmol/l pentru virusurile gripale tip B.

Valorile concentrației mediane efective 50% (CE₅₀), determinată pe celule Madin Darby de rinichi de câine (*Madin-Darby Canine Kidney*, MDCK) ale baloxavirului au fost de 0,73 nmol/l (n=31; interval: 0,20-1,85 nmol/l) pentru tulpinile din subtipul A/H1N1, de 0,83 nmol/l (n=33; interval: 0,35-2,63 nmol/l) pentru tulpinile din subtipul A/H3N2 și de 5,97 nmol/l (n=30; interval: 2,67-14,23 nmol/l) pentru tulpinile virale de tip B.

În cadrul unui test de reducere a titrului viral efectuat pe celule MDCK, valorile concentrației efective 90% (CE₉₀) pentru baloxavir s-au situat în intervalul 0,46 - 0,98 nmol/l pentru subtipurile virale A/H1N1 și A/H3N2, în intervalul 0,80 - 3,16 nmol/l pentru subtipurile A/H5N1 și A/H7N9 ale virusului gripei aviare și în intervalul 2,21 – 6,48 nmol/l pentru virusurile de tip B.

Rezistența

Virusurile cu mutațiile PA/I38T/F/M/N/S sau cu mutația PA/T20K selectată *in vitro* sau în studiile clinice prezintă sensibilitate redusă la baloxavir. Mutațiile PA/I38T/F/M/N/S au condus la o creștere a valorilor CE₅₀ variind de la 11 la 57 ori pentru virusurile gripale tip A și de la 2 la 8 ori pentru

virusurile gripale tip B. Mutația PA/T20K a condus la o creștere de 7 ori a valorii CE₅₀ pentru virusul gripal de tip B.

În patru studii clinice de fază 3 asupra tratamentului gripei necomplicate și în studiul de fază 3b privind reducerea transmiterii gripei în familie, nu s-a depistat rezistență la baloxavir la momentul inițial. În cele două studii clinice cu tratament cu baloxavir marboxil, efectuate la adulți și adolescenți, mutațiile PA/I38T/M/N emergente terapeutic au fost depistate la 36/370 (9,7%) și la 15/290 (5,2%) dintre pacienții tratați cu baloxavir marboxil, dar nu au fost detectate la niciunul din pacienții la care s-a administrat placebo.

În cadrul studiului de fază 3 efectuat la copii cu vârsta de la 1 an până la < 12 ani (Ministone-2 [CP40563]), mutațiile emergente terapeutic PA/I38T/M/S au fost identificate la 11 din 57 (19,3%) subiecți infectați cu virusul gripal din grupul de tratament cu baloxavir marboxil.

În cadrul studiului de fază 3 efectuat la copii cu vârsta < 1 an (Ministone-1 [CP40599]), mutațiile PA/I38T și PA/T20K au fost identificate la 2 din 13 (15,4%) subiecți infectați cu virusul gripal din grupul de tratament cu baloxavir marboxil.

În studiul clinic de fază 3 asupra prevenției după expunere (Blockstone (1719T0834), PA/I38T/M au fost depistate la 10 din 374 (2,7%) pacienți tratați cu baloxavir marboxil. Substituțiile PA/I38 nu au fost detectate la pacienții la care s-a administrat placebo, cu excepția a doi pacienți cărora li s-a administrat baloxavir marboxil ca medicație de urgență.

În studiul de fază 3b privind reducerea transmiterii gripei în familie, mutațiile PA/I38M/N/T emergente terapeutic au fost depistate la 15 din 208 pacienți de referință infectați cu gripă (7,2%) din grupul tratat cu baloxavir marboxil.

Baloxavir este activ *in vitro* împotriva virusurilor gripale considerate a fi rezistente la inhibitorii de neuraminidază, inclusiv tulpinile cu următoarele mutații: H274Y a virusului A/H1N1, E119V și R292K ale virusului A/H3N2, R152K și D198E ale virusului gripal de tip B, H274Y a virusului A/H5N1, R292K a virusului A/H7N9.

Studii clinice

Tratamentul gripei necomplicate

Pacienți adulți și adolescenți

Studiul Capstone 1 (1601T0831) a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, multicentric, realizat în Japonia și SUA pentru evaluarea eficacității și siguranței administrării orale a unei doze unice de baloxavir marboxil comprimate, comparativ cu administrarea de placebo și oseltamivir la pacienți adulți și adolescenți cu gripă necomplicată (vârsta ≥ 12 ani până la ≤ 64 ani), fără alte afecțiuni în afara gripei. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra baloxavir marboxil (la pacienții cu greutatea corporală de la 40 la 80 kg s-a administrat doza de 40 mg, iar la cei cu greutate corporală ≥ 80 mg s-a administrat doza de 80 mg), oseltamivir în doză de 75 mg de două ori pe zi timp de 5 zile (doar dacă aveau vârsta ≥ 20 de ani) sau placebo. Administrarea s-a realizat în 48 ore de la primul debut al simptomelor.

Au fost înrolați în total 1436 de pacienți (dintre aceștia 118 aveau vârsta ≥ 12 ani până la ≤ 17 ani) în sezonul gripal 2016-2017 din emisfera nordică. Tulpina predominantă a virusului gripal în acest studiu a fost reprezentată de subtipul A/H3 (84,8% până la 88,1%), urmată de subtipul B (8,3% până la 9,0%) și subtipul A/H1N1pdm (0,5% până la 3,0%). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost durată până la ameliorarea simptomelor (tuse, durere în gât, cefalee, congestie nazală, stare febrilă sau frisoane, dureri la nivelul mușchilor sau articulațiilor și fatigabilitate) (TTAS). Baloxavir marboxil a determinat o reducere semnificativă statistic în TTAS, în comparație cu placebo (Tabelul 4).

Tabelul 4. Capstone 1: Durata până la ameliorarea simptomelor (baloxavir marboxil comparativ cu placebo), populația ITTI*

Durata până la ameliorarea simptomelor (valoare mediană [ore])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (ÎÎ 95%) N=455	Placebo (ÎÎ 95%) N=230	Diferența dintre baloxavir marboxil și placebo (ÎÎ 95% pentru diferență)	Valoare p
53,7 (49,5, 58,5)	80,2 (72,6, 87,1)	-26,5 (-35,8, -17,8)	< 0,0001

ÎÎ: interval de încredere

*ITTI: Populație infectată tip intenție de tratament a constat din pacienți cărora li s-a administrat medicamentul de studiu, cu diagnostic confirmat de gripă. Confirmarea gripei s-a bazat pe rezultatele RT-PCR în Ziua 1.

La compararea grupului de tratament cu baloxavir marboxil cu cel la care s-a administrat oseltamivir nu s-a observat nicio diferență semnificativă statistic în TTAS (53,5 ore comparativ cu 53,8 ore, respectiv).

TTAS mediană (ÎÎ 95%) a fost de 49,3 (44,0, 53,1) și 82,1 (69,5, 92,9) ore în cazul pacienților care au fost simptomatici pentru > 0 până la ≤ 24 ore și 66,2 (54,4, 74,7) și 79,4 (69,0, 91,1) în cazul pacienților care au fost simptomatici pentru > 24 până la ≤ 48 ore, pentru baloxavir marboxil și, respectiv placebo.

Durata mediană până la rezoluția febrei la pacienții tratați cu baloxavir marboxil a fost de 24,5 ore (ÎÎ 95%: 22,6, 26,6), comparativ cu 42,0 ore (ÎÎ 95%: 37,4, 44,6) la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Între grupul tratat cu baloxavir marboxil și cel tratat cu oseltamivir nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește durata febrei.

Studiul Capstone 2 (1602T0832), a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, multicentric, pentru evaluarea eficacității și siguranței administrării orale a unei doze unice de baloxavir marboxil comprimate, comparativ cu administrarea de placebo și oseltamivir la pacienți adulți și adolescenți (vârsta ≥ 12 ani) cu gripă necomplicată, care aveau cel puțin un factor preexistent predispozant pentru dezvoltarea complicațiilor. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra oral o doză unică de baloxavir marboxil (în funcție de greutatea corporală, ca în Capstone 1), oseltamivir 75 mg de două ori pe zi, o perioadă de 5 zile, sau placebo. Administrarea s-a realizat în 48 ore de la primul debut al simptomelor.

Din numărul total de 2184 pacienți, 59 pacienți aveau vârsta ≥ 12 până la ≤ 17 ani, 446 pacienți aveau vârsta ≥ 65 până la ≤ 74 ani, 142 pacienți aveau vârsta ≥ 75 până la ≤ 84 ani și 14 pacienți aveau vârsta ≥ 85 ani. Tulpinile predominante de virus gripal în acest studiu au fost reprezentate de subtipul A/H3 (46,9% până la 48,8%) și virusul gripal tip B (38,3% până la 43,5%). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost durata până la ameliorarea simptomelor de gripă (tuse, durere în gât, cefalee, congestie nazală, febrilitate sau frisoane, dureri la nivelul mușchilor sau articulațiilor și fatigabilitate) (TTIS). Baloxavir marboxil a determinat o reducere semnificativă statistic a TTIS comparativ cu placebo (Tabelul 5).

Tabelul 5. Capstone 2: Durata până la ameliorarea simptomelor gripale (baloxavir marboxil comparativ cu placebo), populația ITTI

Durata până la ameliorarea simptomelor gripale (valoare mediană [ore])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (ÎÎ 95%) N=385	Placebo (ÎÎ 95%) N=385	Diferența dintre baloxavir marboxil și placebo (ÎÎ 95% pentru diferență)	Valoare p
73,2 (67,2, 85,1)	102,3 (92,7, 113,1)	-29,1 (-42,8, -14,6)	< 0,0001

La compararea grupului de tratament cu baloxavir marboxil cu cel la care s-a administrat oseltamivir nu s-a observat nicio diferență semnificativă statistic din punct de vedere al TTIS (73,2 ore, comparativ cu 81,0 ore, respectiv).

TTIS mediană (ÎÎ 95%) a fost de 68,6 (62,4, 78,8) și 99,1 (79,1, 112,6) ore în cazul pacienților care au fost simptomatici pentru > 0 până la ≤ 24 ore și 79,4 (67,9, 96,3) și 106,7 (92,7, 125,4) în cazul pacienților care au fost simptomatici pentru > 24 până la ≤ 48 ore, pentru baloxavir marboxil și, respectiv placebo.

În cazul pacienților infectați cu virusul de tip A/H3, TTIS mediană a fost mai scurtă în grupul tratat cu baloxavir marboxil, comparativ cu cel la care s-a administrat placebo, însă nu și comparativ cu grupul în care s-a administrat oseltamivir (vezi Tabelul 6). În subgrupul pacienților infectați cu virusul gripal de tip B, TTIS mediană a fost mai redusă în grupul tratat cu baloxavir marboxil, decât în cel la care s-a administrat placebo sau, respectiv, oseltamivir (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6. Durata până la ameliorarea simptomelor în funcție de subtipul virusului gripal, populația ITTI

Durata până la ameliorarea simptomelor (ore) Valoare mediană [ÎÎ 95%]			
Virus	Baloxavir marboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H3	75,4 [62,4; 91,6] N=180	100,4 [88,4; 113,4] N=185	68,2 [53,9; 81,0] N=190
B	74,6 [67,4; 90,2] N=166	100,6 [82,8; 115,8] N=167	101,6 [90,5; 114,9] N=148

Durata mediană până la rezoluția febrei a fost de 30,8 ore (ÎÎ 95%: 28,2, 35,4) în grupul tratat cu baloxavir marboxil, comparativ cu 50,7 ore (ÎÎ 95%: 44,6, 58,8) în grupul la care s-a administrat placebo. Între grupul tratat cu baloxavir marboxil și cel tratat cu oseltamivir nu au fost observate diferențe nete.

Frecvența generală a complicațiilor asociate cu gripa (deces, spitalizare, sinuzită, otită medie, bronșită și/sau pneumonie) a fost de 2,8% (11/388 pacienți) în grupul tratat cu baloxavir marboxil, comparativ cu 10,4% (40 din 386 pacienți) în grupul la care s-a administrat placebo. Frecvența generală mai scăzută a complicațiilor asociate cu gripa în grupul de tratament cu baloxavir marboxil, față de cel în care s-a administrat placebo a fost determinată în special de frecvența mai scăzută a cazurilor de bronșită (1,8% comparativ cu 6,0%) și sinuzită (0,3% comparativ cu 2,1%).

Pacienți sugari și copii (vârsta de 1 până la < 12 ani)

Ministone-2 (CP40563) a fost un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, cu control activ, pentru evaluarea siguranței, eficacității și farmacocineticii administrării orale a unei doze unice de baloxavir marboxil granule pentru suspensie orală, comparativ cu administrarea de oseltamivir la pacienți sugari și copii (vârsta de 1 până la <12 ani) cu simptome de tip gripal, fără alte afecțiuni.

Au fost randomizați, în total, 173 de pacienți în raport de 2:1 pentru a li se administra o doză orală unică de baloxavir marboxil pe baza greutății corporale (doză de 2 mg/kg în cazul pacienților cu greutatea < 20 kg sau de 40 mg în cazul pacienților cu greutatea ≥ 20 kg) sau oseltamivir (doză în funcție de greutatea corporală) timp de 5 zile. Pacienților li se poate administra paracetamol, după cum este necesar. Pacienții cu factori preexistenți predispozanți pentru dezvoltarea complicațiilor (14% (25/173)) au fost incluși în studiu. Tulpina predominantă de virus gripal în acest studiu a fost subtipul A/H3. Obiectivul primar a fost compararea siguranței administrării unei doze unice de baloxavir marboxil cu cea a tratamentului timp de 5 zile cu oseltamivir administrat de două ori pe zi. Un obiectiv secundar a fost compararea eficacității baloxavir marboxil cu cea a oseltamivir pe baza criteriilor de evaluare a eficacității, inclusiv ameliorarea semnelor și simptomelor gripale (tuse și simptome nazale, intervalul de timp până la revenirea la starea de sănătate și activitate normală și durata febrei).

Intervalul de timp până la ameliorarea semnelor și simptomelor gripale a fost comparabil între grupul de tratament cu baloxavir marboxil (durata mediană de 138,1 ore [(Î 95%: 116,6, 163,2)] și grupul de tratament cu oseltamivir (durata mediană de 150 ore [(Î 95%: 115,0, 165,7)] (vezi Tabelul 7).

Tabelul 7. Intervalul de timp până la ameliorarea semnelor și simptomelor gripale, populația ITTI

Intervalul de timp până la ameliorarea simptomelor (median [ore])	
Baloxavir marboxil (Î 95%) N=80	Oseltamivir (Î 95%) N=43
138,1 (116,6, 163,2)	150,0 (115,0, 165,7)

Durata mediană a febrei în grupul de tratament cu baloxavir marboxil (41,2 ore [Î 95%: 24,5, 45,7]) a fost comparabilă cu cea din grupul de tratament cu oseltamivir (46,8 ore [Î 95%: 30,0, 53,5]).

Incidența generală a complicațiilor asociate gripei (deces, spitalizare, pneumonie, bronșită, sinuzită, otită medie, encefalită/encefalopatie, crize febrile, miozită) a fost de 7,4% (6/81 pacienți) în grupul de tratament cu baloxavir marboxil și de 7% (3/43 pacienți) în grupul de tratament cu oseltamivir. Incidența otitei medii a fost de 3,7% (3/81 pacienți) în grupul de tratament cu baloxavir marboxil și de 4,7% (2/43 pacienți) în grupul de tratament cu oseltamivir. Sinuzita, pneumonia și bronșita au apărut, fiecare, la un pacient din grupul de tratament cu baloxavir marboxil și crizele febrile au apărut la un pacient din grupul de tratament cu oseltamivir.

Pacienți sugari (vârsta < 1 an)

Studiul Ministone-1 (CP40559) a fost un studiu multicentric, cu un singur braț, deschis, pentru evaluarea siguranței, farmacocineticii și eficacității administrării pe cale orală a unei singure doze de baloxavir marboxil la sugari (vârsta < 1 an) cu simptome gripale. Cel mai tânăr pacient recrutat în studiu a avut vârsta de 3 săptămâni. Extrapolarea eficacității la vârsta < 1 an s-a bazat pe expunerea corespunzătoare pentru adulți și copii mai mari.

În total, 48 de pacienți au primit o singură doză orală de baloxavir marboxil calculată pe baza greutății corporale și vârstei (2 mg/kg pentru pacienții cu vârsta ≥ 3 luni (N=39), 1 mg/kg pentru pacienții cu vârsta ≥ 4 săptămâni până la < 3 luni (N=8) 1 mg/kg pentru pacienții cu vârsta < 4 săptămâni (N=1)). Tulpina predominantă a virusului gripal în acest studiu a fost reprezentată de subtipul A/H3.

Obiectivul principal a fost evaluarea siguranței și FC unei singure doze de baloxavir marboxil administrate pe cale orală. Un obiectiv secundar a fost evaluarea eficacității baloxavir marboxil pe baza criteriilor de evaluare a eficacității, inclusiv intervalul de timp până la atenuarea semnelor și simptomelor (tuse și simptome nazale, timpul până la revenirea la starea normală de sănătate și activitate cât și durata febrei). Nu s-au identificat probleme noi privind siguranța.

Prevenția gripei după expunere

Blockstone (1719T0834) a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, multicentric, realizat pe un număr de 749 subiecți în Japonia, pentru a evalua eficacitatea și siguranța administrării orale a unei doze unice de baloxavir marboxil comprimate sau a unei doze unice de baloxavir marboxil granule pentru suspensie, comparativ cu placebo, în prevenția gripei după expunere. Subiecții au fost contacți familiali ai pacienților de referință infectați cu gripă.

Au fost 607 de subiecți cu vârsta ≥ 12 ani și 142 de subiecți cu vârsta de 1 an până la < 12 ani care au primit fie o doză de baloxavir marboxil în funcție de greutatea corporală, ca în studiile pentru indicația de tratament, fie placebo. Majoritatea subiecților (73%) au fost înrolați într-un interval de 24 de ore de la debutul simptomelor la pacienții de referință. Tulpinile de virus gripal predominante la pacienții de referință din acest studiu au fost reprezentate de subtipul A/H3NX (48,6%) și subtipul A/H1N1pdm (47,5%) urmate de gripa B (0,7%).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost proporția contacților familiali care au fost infectați cu virusul gripal și care au prezentat febră și cel puțin un simptom respirator în intervalul cuprins între ziua 1 și ziua 10.

S-a constatat o reducere semnificativă statistic a proporției subiecților cu gripă simptomatică și confirmată prin analizele de laborator, de la 13,6%, în grupul la care s-a administrat placebo, la 1,9% în grupul tratat cu baloxavir marboxil (vezi Tabelul 8).

Tabelul 8. Proporția subiecților cu virus gripal, febră și cel puțin un simptom respirator (baloxavir versus placebo)

Proporția subiecților cu virus gripal, febră și cel puțin un simptom respirator (%) populația mITT*			
Baloxavir marboxil (Î 95%)	Placebo (Î 95%)	Rata de risc ajustată (Î 95%)	Valoare p
N=374 1,9 (0,8, 3,8)	N=375 13,6 (10,3, 17,5)	0,14 (0,06, 0,30)	< 0,0001
Proporția subiecților ≥ 12 ani cu virus gripal, febră și cel puțin un simptom respirator (%)			
N=303 1,3 (0,4, 3,3)	N=304 13,2 (9,6, 17,5)	0,10 (0,04, 0,28)	< 0,0001
Proporția subiecților cu vârsta de 1 an până la < 12 ani cu virus gripal, febră și cel puțin un simptom respirator (%)			
N=71 4,2 (0,9, 11,9)	N=71 15,5 (8, 26)	0,27 (0,08, 0,90)	0,0339

* mITT: intenție de tratament modificată. Populația mITT a inclus toți subiecții cărora li s-a administrat medicamentul de studiu, randomizați în cadrul membrilor gospodăriei pacienților zero, infectați cu gripă, și au avut disponibile date de eficacitate după intrarea în studiu. Populația mITT a fost analizată ca randomizată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea pe cale orală, baloxavir marboxil este transformat în proporție mare în metabolitul său activ, baloxavir. Valoarea concentrației plasmatice a baloxavir marboxil este foarte mică sau situată sub limita de cuantificare ($< 0,100$ ng/ml).

Parametrii farmacocinetici (FC) ai baloxavirului au fost caracterizați la subiecți adulți sănătoși și la pacienți cu simptome asemănătoare gripei. FC baloxavirului a fost descrisă cel mai bine de un model de FC populațională cu un model bicompartimental de dispunere cu procese de absorbție și eliminare de prim ordin, incluzând un model sigmoid $E_{\max}$ pentru cuantificarea clearance-ului și maturării cu vârsta la sugari. S-a constatat că greutatea corporală și rasa au un efect semnificativ asupra farmacocineticii.

La adulți, după administrarea unică de baloxavir marboxil în doze terapeutice, media estimată a $ASC_{0-\infty}$ pentru baloxavir a fost de 9580 și 4750 ng.hr/ml, iar media estimată a $C_{\max}$ a fost de 95,2 și 62,4 ng/ml la populațiile asiatice și, respectiv, non-asiatice.

După o singură administrare pe cale orală a 80 mg de baloxavir marboxil, intervalul de timp până la atingerea concentrației plasmatice maxime ($T_{\max}$) este de aproximativ 4 ore, în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea absolută a baloxavir după administrarea orală a unei doze de baloxavir marboxil nu a fost stabilită.

Efectul alimentelor

Într-un studiu asupra efectelor alimentelor, după administrarea unei doze de 40 mg de baloxavir marboxil la voluntari sănătoși, valorile concentrației plasmatice maxime ($C_{\max}$) și ariei de sub curbă ($ASC_{0-\infty}$) pentru baloxavir au scăzut cu 48% (media geometrică (CV%) de 67,6 (40,0) comparativ cu 130 (24,1) ng/ml) și cu 36% (media geometrică (DS) de 4540 (38,8) comparativ cu 7090 (19,6) ng.oră/ml, după consumul de alimente (cu o masă de aproximativ 400 până la 500 kcal obținute din grăsimi) în comparație cu condițiile de repaus alimentar, respectiv. $T_{\max}$ nu s-a modificat în condițiile ingerării de alimente. În studiile clinice nu au existat diferențe relevante din punct de vedere clinic, în ceea ce privește eficacitatea, atunci când baloxavir a fost administrat împreună cu alimente comparativ cu administrarea fără alimente.

Distribuție

În cadrul unui studiu efectuat *in vitro*, legarea baloxavir de proteinele plasmatice umane, în special de albumină, a fost de 92,9% până la 93,9%. Volumul aparent de distribuție a baloxavirului pe parcursul fazei terminale de eliminare plasmatică (V_z/F) după o singură administrare pe cale orală a baloxavir marboxil este de aproximativ 1180 litri la subiecții de rasă caucaziană și de 647 litri la subiecții din Japonia. Estimările parametrilor FC populaționali au fost de 260 l pentru volumul periferic aparent de distribuție (V_p/F) și de 489 l și 735 l pentru volumul central aparent de distribuție (V_c/F) la populațiile de origine asiatică și, respectiv, non-asiatică.

Metabolizare

Baloxavirul este preponderent metabolizat de UGT1A3 pentru a forma un glucuronoconjugat și cu o proporție minoră de enzima CYP3A4 pentru a forma un sulfoxid.

Studii de interacțiuni medicamentoase

Pe baza studiilor de interacțiuni medicamentoase (DDI) *in vitro* și *in vivo*, nu se preconizează ca baloxavir marboxil și baloxavir să inhibe izoenzimele din familiile CYP sau UGT sau să provoace inducerea relevantă a enzimelor CYP.

Pe baza studiilor *in vitro* ale interacțiunii cu transportorii și cu medicamentele *in vivo*, nu se anticipează nicio interacțiune farmacocinetică relevantă între baloxavir marboxil sau baloxavir și medicamentele care sunt substraturi ale următorilor transportori: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, sau MATE2K.

Excreție

După o singură administrare a 40 mg de baloxavir marboxil marcat [^{14}C], proporția radioactivității totale excretate în materiile fecale a fost de 80,1% din doza administrată și proporția eliminată în urină, de 14,7% (3,3% și 48,7% din doza administrată a fost excretată ca baloxavir în urină și, respectiv în materii fecale).

Eliminare

Analizele FC populaționale au estimat un clearance aparent după administrarea orală (CL/F) a baloxavir de 5,47 l/oră și 11,02 l/oră la nivelul populației asiatice și, respectiv, non-asiatice.

Valoarea aparentă a timpului final de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2,z}$) a baloxavirului după o singură administrare de baloxavir marboxil pe cale orală este de 79,1, 50,3 și 29,4 ore la subiecții adulți, adolescenți și, respectiv copii, de rasă caucaziană. Pe baza analizei de farmacocinetică populațională, clearance-ul oral aparent al baloxavirului (CL/F) și volumul aparent de distribuție pentru compartimentul central (Vc/F) au crescut cu greutatea corporală cu diferiți exponenți, prin urmare, timpul de înjumătățire plasmatică este mai scurt la pacienții cu o greutate corporală mai mică (de exemplu un $t_{1/2}$ mai scurt la copii și adolescenți comparativ cu adulții (vezi Tabelul 9 și subsecțiunea „Rasa”, de mai jos).

Tabelul 9. Timpul de înjumătățire plasmatică al baloxavirului pe vârstă și rasă

	< 12 ani		≥ 12 ani	
	Non-asiatici	Asiatici	Non-asiatici	Asiatici
$t_{1/2}$ (h) Medie (AS)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Liniaritate/non-liniaritate

După administrarea orală a unei doze unice de baloxavir marboxil, baloxavirul are o farmacocinetică liniară în intervalul de doze terapeutice de 6 mg până la 80 mg.

Grupe speciale de pacienți

Greutate corporală

Greutatea corporală este o covariabilă importantă pentru farmacocinetica baloxavir, conform unei analize farmacocinetice populaționale, independent de vârstă. Recomandările de doze pentru baloxavir marboxil sunt bazate pe greutatea corporală atât la pacienții adulți, cât și la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

Sex

O analiză farmacocinetică derulată la nivelul populației nu a identificat vreo influență clinic semnificativă a sexului asupra farmacocineticii baloxavirului. Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de sex.

Rasa

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale s-a determinat că rasa reprezintă o covariabilă independentă de vârstă pentru Cl/F și Vc/F a baloxavirului (Cl/F), pe lângă greutatea corporală; cu toate acestea, nu este necesară ajustarea dozelor de baloxavir marboxil în funcție de rasă.

Vârsta

O analiză farmacocinetică populațională în care au fost utilizate concentrațiile plasmatice de baloxavir din studiile clinice la subiecți cu vârste cuprinse între 1 și 85 de ani nu a identificat vârsta drept covariabilă cu impact relevant asupra farmacocineticii baloxavirului. În cadrul unei analize FC care a inclus 57 de pacienți sugari cu vârsta sub 1 an, vârsta a influențat semnificativ Cl/F ; s-a estimat un timp de înjumătățire relativ la maturizare de 38,3 săptămâni. Cu toate acestea, nu este necesară nicio ajustare a dozei de baloxavir marboxil în funcție de vârstă.

Copii și adolescenți

Datele privind farmacocinetica baloxavirului au fost colectate de la pacienți cu vârsta de la 3 săptămâni până la < 12 ani. Regimul de tratament cu doze ajustate în funcție de greutatea corporală (2 mg/kg pentru o greutate de până la 20 kg și 40 mg pentru o greutate de ≥ 20 kg) generează expuneri similare la baloxavir la doze terapeutice de baloxavir marboxil la adulți (40 mg pentru pacienții adulți < 80 kg și 80 mg pentru pacienții adulți ≥ 80 kg) atât la populațiile asiatice cât și la cele non-asiatice de pacienți (vezi tabelul 10).

Tabelul 10. Valorile medii (percentila 5– 95) ale parametrilor farmacocinetici ai baloxavirului la pacienți non-asiatici cu vârsta de 3 săptămâni și peste cărora li s-a administrat oral o doză unică de baloxavir marboxil

Grupul de vârstă	Doza de grup*	N	ASC _{0-inf} (ng.ore/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	T _{max} (ore)	T _{1/2} (ore)
22 - < 28 zile	1 mg/kg**	1	2640 [NA, NA]***	66,9 [NA, NA]	8,71 [NA, NA]	5 [NA, NA]	23,4 [NA, NA]
28 zile - < 3 luni	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 luni - < 1 an	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 ani	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 ani	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 ani	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 ani și peste	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]

* Doza de grup este bazată pe greutatea corporală: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** Pentru categoriile de vârstă fără observații FC la doza recomandată de baloxavir marboxil, modelarea FC populațională prevede că o doză de 2 mg/kg administrată la copii cu vârsta cuprinsă între 22 zile și 3 luni produce o expunere similară cu cea observată la adulți și copii mai mari.

***NA: Nu este aplicabil

Farmacocinetica baloxavir la copii cu vârsta < 3 săptămâni nu a fost stabilită.

Vârstnici

Datele farmacocinetice colectate de la 181 pacienți cu vârsta ≥ 65 ani indică faptul că expunerea la baloxavir în plasmă a fost similară cu cea observată la pacienții cu vârsta de la ≥ 12 la 64 ani.

Insuficiență hepatică

Nu au fost observate diferențe relevante clinic în ceea ce privește farmacocinetica baloxavirului între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A și B, Child-Pugh), comparativ cu subiecții control sănătoși, cu funcție hepatică în parametrii normali.

Farmacocinetica medicamentului la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu a fost evaluată (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii baloxavirului marboxil sau a baloxavirului nu au fost evaluate. Nu se anticipează vreun efect al insuficienței renale asupra eliminării baloxavirului marboxil sau a baloxavirului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice de evaluare a siguranței și a toxicității acute și după doze repetate.

La șobolan, a fost observată prelungirea timpului de protrombină (PT) și a timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT), la expuneri cel puțin egale cu expunerea la om pe baza ASC_{0-24ore}, în condiții experimentale specifice, de exemplu în condiții de repaus alimentar sau atunci când mâncarea este fie sterilizată în autoclav sau tratată cu radiații, rezultând condiții limitate/deficitare de vitamina K. Aceste efecte nu au fost observate în studiile efectuate la maimuță cu o durată de până la 4 săptămâni, la cea mai mare doză testată, de 8 ori mai mare decât expunerea la om, pe baza ASC_{0-24ore}. Acestea sunt considerate că au o relevanță clinică limitată.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu baloxavir marboxil.

Promedicamentul baloxavir marboxil și forma sa activă, baloxavir, nu au fost considerate genotoxice fiind testate negativ în testele mutației inverse bacteriene, testelor micronucleilor de celule de mamifere, și, deoarece baloxavir marboxil a fost negativ la testul *in vivo* al micronucleilor la rozătoare.

Baloxavir marboxil nu a avut efecte asupra fertilității atunci când a fost administrat pe cale orală la masculi și femele de șobolan, în doze ce reprezintă o expunere de 5 ori mai mare decât expunerea la om pe baza ASC_{0-24ore}.

Baloxavir marboxil nu a determinat malformații congenitale la șobolan și iepure.

Studiul privind efectele toxice asupra dezvoltării embrio-fetale după administrarea orală de doze zilnice de baloxavir marboxil la femele de șobolan, din ziua 6 până în ziua 17 de gestație, nu a evidențiat semne de toxicitate maternă sau fetală, în contextul expunerii până la doza testată maximă, de 5 ori mai mare decât expunerea la om, pe baza ASC_{0-24ore}.

La iepure, administrarea unor doze ce reprezintă o expunere de 14 ori mai mare decât expunerea la om pe baza ASC_{0-24ore}, în urma administrării DMRO, a cauzat toxicitate maternă soldată cu avorturi spontane și o creștere semnificativă a frecvenței modificărilor scheletice (coastă cervicală) la fete. Modificările scheletice au fost resorbite în procesul de creștere al vertebrei cervicale adiacente. Administrarea unei doze reprezentând o expunere de 6 ori mai mare decât expunerea la om pe baza ASC_{0-24ore}) la iepure nu a produs niciun fel de efecte adverse.

Studiul asupra dezvoltării pre- și postnatale efectuat la șobolan nu a evidențiat efecte adverse legate de baloxavir marboxil la femele și pui, în contextul expunerii la doze de testare mari, ce reprezintă o expunere de 5 ori mai mare decât expunerea la om pe baza ASC_{0-24ore}.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Siliciu coloidal anhidru (E 551)
Hipromeloză (E464)
Maltitol (E965)
Manitol (E421)
Povidonă K25 (E1201)
Clorură de sodiu
Aromă de căpșuni (inclusiv propilenglicol)
Sucraloză (E955)
Talc (E553b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Xofluza 10 mg, 30 mg și 40 mg granule este furnizat în plicuri din folie laminată (polietilen tereftalat/aluminiu/polietilenă), în cutii.
Fiecare cutie conține 1 (30 mg sau 40 mg) sau 2 (10 mg) plicuri.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Se va evita contactul direct cu pielea.

Granulele de Xofluza trebuie luate/administrate imediat după amestecarea cu apă potabilă.

Prepararea suspensiei orale, 2 mg/ml (pentru pacienții cu greutatea < 9 kg)

Prepararea și administrarea trebuie efectuate de către personalul medical.

Pentru preparare și administrare, se preferă utilizarea unui flacon din sticlă (de exemplu, 50 ml), a unui adaptor pentru flacon care se fixează prin apăsare și a unei seringi.

1. Pentru doza de 2 mg/kg, utilizați numai granulele de 40 mg din plic.
2. Loviți ușor plicul pentru a vă asigura că granulele se află pe o parte a plicului.
3. Deschideți plicul și adăugați granulele în flacon. Loviți ușor plicul pentru a vă asigura că toate granulele au fost îndepărtate.
4. Reconstituiți granulele cu o cantitate măsurată de 18,5 ml de apă de băut.
5. Nu agitați flaconul.
6. Agitați ușor suspensia pentru a vă asigura că granulele sunt uniform suspendate.

7. Măsurați volumul corect de suspensie utilizând o seringă orală (pentru administrare orală) sau o seringă enterală (pentru administrare enterală) și administrați imediat. Trebuie administrat 1 ml suspensie per kg (greutate corporală), de exemplu un copil cu greutatea de 8 kg trebuie să primească 8 ml suspensie. Suspensia trebuie aruncată dacă nu este utilizată în decurs de 10 ore de la reconstituire.

După ce suspensia este pregătită pentru administrare și se administrează volumul corect, nu mai poate fi utilizată din nou. Suspensia rămasă trebuie aruncată și eliminată în conformitate cu reglementările locale.

Prepararea granulelor (pentru pacienți cu greutatea ≥ 9 kg)

Prepararea și administrarea de către pacient sau persoana care îl îngrijește

1. Loviți ușor plicul pentru a vă asigura că granulele se află pe o parte a plicului. Pot fi necesare două plicuri în funcție de doză (vezi Tabelul 1).
 - 1a. Pentru o doză de 20 mg, utilizați două plicuri de 10 mg conform instrucțiunilor de mai jos. Administrați plicurile împreună.
 - 1b. Pentru o doză de 80 mg, utilizați două plicuri de 40 mg. Administrați plicurile separat. Urmați pașii 2-8 pentru a administra primul plic, apoi repetați pașii 2-8 pentru a administra al doilea plic.
2. Deschideți plicul(urile) și adăugați granulele într-o cană mică care conține o cantitate mică de apă potabilă (adică 1 lingură, aproximativ 15-20 ml).
3. Loviți ușor plicul pentru a vă asigura că toate granulele au fost îndepărtate.
4. Agitați ușor cana timp de 1 minut sau până când granulele s-au dizolvat complet.
5. Beți imediat.
6. Reumpleți cana cu aproximativ 15-20 ml de apă de băut și amestecați pentru a dizolva toate granulele rămase.
7. Beți imediat.
8. Repetați pașii 6 și 7 încă o dată dacă rămân granule în pahar.

Consultați Instrucțiunile de utilizare incluse în cutie pentru detalii complete privind prepararea și administrarea Xofluza granule pentru suspensie orală.

Urmați instrucțiunile producătorului pentru administrarea medicamentului prin tubul de alimentare enterală.

Pentru administrare prin tuburi de alimentare gastrică, extrageți suspensia cu o seringă enterală. Spălați cu 1 ml de apă înainte și după administrarea enterală.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1500/006

EU/1/20/1500/007

EU/1/20/1500/008

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 07 Ianuarie 2021

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 Noiembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xofluza 20 mg comprimate filmate
baloxavir marboxil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține baloxavir marboxil 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

2 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală
Luați ambele comprimate în doză unică

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1500/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xofluza 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xofluza 20 mg comprimate filmate
baloxavir marboxil

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xofluza 40 mg comprimate filmate
baloxavir marboxil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține baloxavir marboxil 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

2 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală
Luați ambele comprimate în doză unică

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1500/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xofluza 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xofluza 40 mg comprimate filmate
baloxavir marboxil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține baloxavir marboxil 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 comprimat filmat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1500/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xofluza 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xofluza 40 mg comprimate filmate
baloxavir marboxil

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xofluza 80 mg comprimate filmate
baloxavir marboxil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține baloxavir marboxil 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 comprimat filmat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1500/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xofluza 80 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xofluza 80 mg comprimate filmate
baloxavir marboxil

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xofluza 2 mg/ml granule pentru suspensia orală
baloxavir marboxil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon conține 40 mg de baloxavir marboxil.
Fiecare ml de suspensie orală conține 2 mg de baloxavir marboxil.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține sodiu și maltitol.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule pentru suspensie orală
1 flacon

De asemenea, conține: 1 măsură dozatoare, 1 adaptor pentru flacon cu fixare prin apăsare, 2 seringi pentru administrare orală (3 ml și 10 ml).

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru administrare orală sau enterală după reconstituire

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Se va evita contactul cu pielea

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

După reconstituire: A nu se agita. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C și utilizați în maxim 10 ore.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Aruncați suspensia dacă nu este administrată în maxim 10 ore de la reconstituire.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1500/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

xofluza 2 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xofluza 2 mg/ml granule pentru suspensia orală
baloxavir marboxil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru administrare orală și enterală după reconstituire

3. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se arunca după (oră:min)

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Conține baloxavir marboxil 40 mg

6. ALTELE

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

După reconstituire: A nu se agita. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C și utilizați în maxim 10 ore.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xofluza 10 mg granule în plic
baloxavir marboxil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 plic conține baloxavir marboxil 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și maltitol.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule în plic
2 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Pentru administrare orală sau enterală după amestecarea cu apă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Țineți granulele (și lichidul după amestecare) la distanță de piele.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1500/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xofluza 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Xofluza 10 mg granule în plic
baloxavir marboxil
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xofluza 30 mg granule în plic
baloxavir marboxil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 plic conține baloxavir marboxil 30 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și maltitol.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule în plic
1 plic

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Pentru administrare orală sau enterală după amestecarea cu apă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Țineți granulele (și lichidul după amestecare) la distanță de piele.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1500/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xofluza 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Xofluza 30 mg granule în plic
baloxavir marboxil
Administrare orală

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. MODUL DE ADMINISTRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xofluza 40 mg granule în plic
baloxavir marboxil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 plic conține baloxavir marboxil 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și sodiu și maltitol.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule în plic
1 plic

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru administrare orală sau enterală după amestecarea cu apă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Țineți granulele (și lichidul după amestecare) la distanță de piele.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1500/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xofluza 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Xofluza 40 mg granule în plic
baloxavir marboxil
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

Xofluza 20 mg comprimate filmate

Xofluza 40 mg comprimate filmate

baloxavir marboxil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi punctul 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xofluza și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xofluza
3. Cum să luați Xofluza
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xofluza
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xofluza și pentru ce se utilizează

Ce este Xofluza

Xofluza conține baloxavir marboxil. Acesta este un tip de medicament antiviral denumit „inhibitor al endonucleazei cap-dependente”.

Xofluza este utilizat pentru tratarea și prevenirea gripei. Acest medicament împiedică răspândirea virusului gripei în organism și ajută la scurtarea timpului de recuperare a simptomelor.

Pentru ce se utilizează Xofluza

- Xofluza este utilizat în tratamentul gripei la pacienți cu vârsta de 3 săptămâni și peste, care prezintă simptome de gripă de cel mult 48 de ore.
- Xofluza este utilizat pentru prevenirea gripei la persoane cu vârsta de 3 săptămâni și peste, care au intrat în contact direct cu o persoană suspectată sau care are gripă.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xofluza

Nu luați Xofluza dacă:

- sunteți alergic la baloxavir marboxil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Xofluza, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Sugari și copii

Acest medicament nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 3 săptămâni, deoarece efectele Xofluza la această grupă de vârstă nu sunt cunoscute.

Xofluza împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente.

Nu luați Xofluza împreună cu:

- laxative, antiacide sau suplimente orale care conțin fier, zinc, seleniu, calciu sau magneziu

Medicamentele enumerate mai sus pot diminua efectele Xofluza.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, ca o măsură de precauție este preferabil să evitați administrarea Xofluza. Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Xofluza să aibă vreo influență asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Xofluza conține lactoză

Xofluza conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, întrebați-l înainte de a lua acest medicament.

Xofluza conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Xofluza

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Când să luați Xofluza

Pentru tratamentul gripei, luați Xofluza în doză unică, cât de repede posibil, în interval de 48 de ore de la debutul simptomelor de gripă.

Pentru prevenirea gripei, luați Xofluza în doză unică, cât de repede posibil, în interval de 48 de ore după ce ați luat contact cu o persoană infectată.

Cât de mult Xofluza să luați

Doza dumneavoastră de Xofluza depinde de greutatea pe care o aveți. Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă vor spune cât de mult să luați.

Greutatea dumneavoastră corporală	Doza de Xofluza
< 20 kg	Consultați prospectul Xofluza granule pentru suspensie orală.
≥ 20 kg până la < 80 kg	O singură doză de 40 mg, administrată sub forma a - 2 comprimate x 20 mg
80 kg sau mai mult	O singură doză de 80 mg, administrată sub forma a - 2 comprimate x 40 mg

Xofluza poate fi administrat împreună cu sau fără alimente (de exemplu, fie pe stomacul gol sau după ce ați mâncat). Luați toate comprimatele cu o cantitate suficientă de apă.

Dacă luați mai mult Xofluza decât trebuie

Dacă din greșeală luați mai mult decât ar trebui din acest medicament, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Dacă uitați să luați Xofluza

Dacă uitați să luați o parte din sau toată doza recomandată, luați-o cât mai curând posibil.

Pentru tratamentul gripei, Xofluza trebuie luat în cel mult 48 de ore de la debutul simptomelor de gripă.

Pentru prevenirea gripei, Xofluza trebuie luat în cel mult 48 de ore după contactul apropiat cu o persoană diagnosticată sau suspectă de gripă.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adulți, adolescenți și copii

Solicitați imediat asistență medicală dacă aveți oricare dintre reacțiile adverse următoare:

- Reacție adversă severă (anafilaxie), care se manifestă prin semne precum umflare a feței sau pielii, erupții pe piele însoțite de mâncărime, tensiune arterială mică și dificultate la respirație.

Frecvența acestor reacții adverse nu poate fi estimată din datele disponibile.

Alte reacții adverse posibile:

Următoarele reacții adverse sunt **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- Diaree și vărsături

Următoarele reacții adverse sunt **mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 pacienți):

- Erupții pe piele însoțite de mâncărime

Următoarele reacții adverse au o frecvență **necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Colită ischemică (inflamația colonului din cauza fluxului sanguin scăzut)

Copii (3 săptămâni până la < 12 ani)

Următoarele reacții adverse sunt **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- Diaree, erupție trecătoare pe piele și vărsături

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xofluza

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blistere și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umezeală.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xofluza

- Substanța activă este baloxavir marboxil.
- Fiecare comprimat filmat de 20 mg conține baloxavir marboxil 20 mg. Fiecare comprimat filmat de 40 mg conține baloxavir marboxil 40 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat (vezi punctul 2 „Xofluza conține lactoză”), croscarmeloză sodică ((E468), (vezi punctul 2 „Xofluza conține sodiu”), povidonă (K25) (E1201), celuloză microcristalină (E460), stearil fumarat de sodiu în conținutul capsulei și hipromeloză (E464), talc (E553b) și dioxid de titan (E171) în învelișul capsulei.

Cum arată Xofluza și conținutul ambalajului

Comprimatele de Xofluza 20 mg sunt comprimate filmate de culoare albă până la galben pal, cu formă alungită, inscripționate cu “Ⓢ772” pe o parte și cu “20” pe cealaltă.

Xofluza 20 mg comprimate filmate este disponibil în cutii cu blistere care conțin 2 comprimate.

Comprimatele de Xofluza 40 mg sunt comprimate filmate de culoare albă până la galben pal, cu formă alungită, inscripționate cu “BXM40” pe o parte.

Xofluza 40 mg comprimate filmate este disponibil în cutii cu blistere care conțin 2 comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

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

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

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

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

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

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

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

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

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

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

Xofluza 40 mg comprimate filmate

Xofluza 80 mg comprimate filmate

baloxavir marboxil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi punctul 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xofluza și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xofluza
3. Cum să luați Xofluza
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xofluza
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xofluza și pentru ce se utilizează

Ce este Xofluza

Xofluza conține baloxavir marboxil. Acesta este un tip de medicament antiviral denumit „inhibitor al endonucleazei cap-dependente”.

Xofluza este utilizat pentru tratarea și prevenirea gripei. Acest medicament împiedică răspândirea virusului gripei în organism și ajută la scurtarea timpului de recuperare a simptomelor.

Pentru ce se utilizează Xofluza

- Xofluza este utilizat în tratamentul gripei la pacienți cu vârsta de 3 săptămâni și peste, care prezintă simptome de gripă de cel mult 48 de ore.
- Xofluza este utilizat pentru prevenirea gripei la persoane cu vârsta de 3 săptămâni și peste, care au intrat în contact direct cu o persoană suspectată sau care are gripă.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xofluza

Nu luați Xofluza dacă:

- sunteți alergic la baloxavir marboxil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Xofluza, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Sugari și copii

Acest medicament nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 3 săptămâni, deoarece efectele Xofluza la această grupă de vârstă nu sunt cunoscute.

Xofluza împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente.

Nu luați Xofluza împreună cu:

- laxative, antiacide sau suplimente orale care conțin fier, zinc, seleniu, calciu sau magneziu

Medicamentele enumerate mai sus pot diminua efectele Xofluza.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, ca o măsură de precauție este preferabil să evitați administrarea Xofluza. Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Xofluza să aibă vreo influență asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Xofluza conține lactoză

Xofluza conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, întrebați-l înainte de a lua acest medicament.

Xofluza conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Xofluza

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Când să luați Xofluza

Pentru tratamentul gripei, luați Xofluza în doză unică, cât de repede posibil, în interval de 48 de ore de la debutul simptomelor de gripă.

Pentru prevenirea gripei, luați Xofluza în doză unică, cât de repede posibil, în interval de 48 de ore după ce ați luat contact cu o persoană infectată.

Cât de mult Xofluza să luați

Doza dumneavoastră de Xofluza depinde de greutatea pe care o aveți. Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă vor spune cât de mult să luați.

Greutatea dumneavoastră corporală	Doza de Xofluza
< 20 kg	Consultați prospectul Xofluza granule pentru suspensie orală
≥ 20 kg până la < 80 kg	O singură doză de 40 mg, administrată sub forma a - 1 comprimat x 40 mg
80 kg sau mai mult	O singură doză de 80 mg, administrată sub forma a - 1 comprimat x 80 mg

Xofluza poate fi administrat împreună cu sau fără alimente (de exemplu, fie pe stomacul gol sau după ce ați mâncat). Luați comprimatul cu o cantitate suficientă de apă.

Dacă luați mai mult Xofluza decât trebuie

Dacă din greșeală luați mai mult decât ar trebui din acest medicament, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Dacă uitați să luați Xofluza

Dacă uitați să luați o parte din sau toată doza recomandată, luați-o cât mai curând posibil.

Pentru tratamentul gripei, Xofluza trebuie luat în cel mult 48 de ore de la debutul simptomelor de gripă.

Pentru prevenirea gripei, Xofluza trebuie luat în cel mult 48 de ore după contactul apropiat cu o persoană diagnosticată sau suspectă de gripă.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adulți, adolescenți și copii

Solicitați imediat asistență medicală dacă aveți oricare dintre reacțiile adverse următoare:

- Reacție adversă severă (anafilaxie), care se manifestă prin semne precum umflare a feței sau pielii, erupții pe piele însoțite de mâncărime, tensiune arterială mică și dificultate la respirație.

Frecvența acestor reacții adverse nu poate fi estimată din datele disponibile.

Alte reacții adverse posibile:

Următoarele reacții adverse sunt **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- Diaree și vărsături

Următoarele reacții adverse sunt **mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 pacienți):

- Erupții pe piele însoțite de mâncărime

Următoarele reacții adverse au o frecvență **necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Colită ischemică (inflamația colonului din cauza fluxului sanguin scăzut)

Copii (3 săptămâni până la < 12 ani)

Următoarele reacții adverse sunt **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- Diaree, erupție trecătoare pe piele și vărsături

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xofluza

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blistere și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umezeală.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xofluza

- Substanța activă este baloxavir marboxil.
- Fiecare comprimat filmat de 40 mg conține baloxavir marboxil 40 mg. Fiecare comprimat filmat de 80 mg conține baloxavir marboxil 80 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat (vezi punctul 2 „Xofluza conține lactoză”), croscarmeloză sodică ((E468) (vezi punctul 2 „Xofluza conține sodiu”)), povidonă (K25) (E1201), celuloză microcristalină (E460), stearil fumarat de sodiu în conținutul capsulei și hipromeloză, talc (E553b) și dioxid de titan (E171) în învelișul capsulei.

Cum arată Xofluza și conținutul ambalajului

Comprimatele de Xofluza 40 mg sunt comprimate filmate de culoare albă până la galben pal, cu formă alungită, inscripționate cu “ BXM40” pe o parte.

Xofluza 40 mg comprimate filmate este disponibil în cutii cu un blister conținând 1 comprimat.

Comprimatele de Xofluza 80 mg sunt comprimate filmate de culoare albă până la galben pal, cu formă alungită, inscripționate cu “ BXM80” pe o parte.

Xofluza 80 mg comprimate filmate este disponibil în cutii cu un blister conținând 1 comprimat.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

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

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

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

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

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

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

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

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

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

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Acest prospect a fost revizuit în.**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

Xofluza 2 mg/ml granule pentru suspensie orală baloxavir marboxil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Informațiile din acest prospect sunt pentru dumneavoastră sau pentru o persoană pe care o îngrijiți – dar în prospect spunem doar „dumneavoastră”.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi punctul 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xofluza și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xofluza
3. Cum să luați Xofluza
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xofluza
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xofluza și pentru ce se utilizează

Ce este Xofluza

Xofluza conține baloxavir marboxil. Acesta este un tip de medicament antiviral denumit „inhibitor al endonucleazei cap-dependente”.

Xofluza este utilizat pentru tratarea și prevenirea gripei. Acest medicament împiedică răspândirea virusului gripei în organism și ajută la scurtarea timpului de recuperare a simptomelor.

Pentru ce se utilizează Xofluza

- Xofluza este utilizat în tratamentul gripei la pacienți cu vârsta de 3 săptămâni și peste care prezintă simptome de gripă de cel mult 48 de ore.
- Xofluza este utilizat pentru prevenirea gripei la persoane cu vârsta de 3 săptămâni și peste, care au intrat în contact direct cu o persoană suspectată sau care are gripă.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xofluza

Nu luați Xofluza dacă:

- sunteți alergic la baloxavir marboxil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Xofluza, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Sugari și copii

Acest medicament nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 3 săptămâni, deoarece efectele Xofluza la această grupă de vârstă nu sunt cunoscute.

Xofluza împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente.

Nu luați Xofluza împreună cu:

- laxative, antiacide sau suplimente orale care conțin fier, zinc, seleniu, calciu sau magneziu. Medicamentele enumerate mai sus pot diminua efectele Xofluza.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, ca o măsură de precauție este preferabil să evitați administrarea Xofluza. Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Xofluza să aibă vreo influență asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Xofluza conține sodiu

Acest medicament conține sodiu 23,6 mg (componenta principală din sarea de gătit/de masă) în fiecare 20 ml de suspensie orală. Acesta este echivalent cu 1,2% din consumul maxim zilnic de sodiu recomandat.

Xofluza conține maltitol

Acest medicament conține 700 mg de maltitol în fiecare 20 ml de suspensie orală. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să îl întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Xofluza

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Evitați contactul cu pielea.

Când să luați Xofluza

Pentru tratamentul gripei, luați Xofluza în doză unică, cât de repede posibil, în interval de 48 de ore de la debutul simptomelor de gripă.

Pentru prevenirea gripei, luați Xofluza în doză unică, cât de repede posibil, în interval de 48 de ore după ce ați luat contact cu o persoană infectată.

Cât de mult Xofluza să luați

Doza dumneavoastră de Xofluza depinde de greutatea pe care o aveți. Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă vor spune cât de mult să luați.

Greutatea corporală a pacientului	Volumul de suspensie orală după reconstituire
Mai mică de 20 kg	1 ml per kg (de greutate corporală)
20 kg până la < 80 kg	20 ml (dintr-un flacon)
80 kg sau mai mult	40 ml (din două flacoane)

Xofluza poate fi administrat împreună cu sau fără alimente (de exemplu, fie pe stomacul gol sau după ce ați mâncat). Granulele pentru suspensie orală și suspensia orală finală nu trebuie amestecate cu alimentele nu trebuie amestecate cu alimentele. Orice asociere în afara recomandărilor este responsabilitatea profesionistului din domeniul sănătății sau a utilizatorului.

Xofluza poate fi administrat printr-un tub de alimentare gastrică. Urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră sau ale farmacistului privind administrarea Xofluza prin tub de alimentare gastrică.

Dacă luați mai mult Xofluza decât trebuie

Dacă din greșeală luați mai mult decât ar trebui din acest medicament, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Dacă uitați să luați Xofluza

Dacă uitați să luați o parte din sau toată doza recomandată, luați-o cât mai curând posibil. Dacă granulele sunt deja reconstituite, luați doza în decurs de 10 ore de la prepararea suspensiei reconstituite.

Pentru tratamentul gripei, Xofluza trebuie luat în cel mult 48 de ore de la debutul simptomelor de gripă.

Pentru prevenirea gripei, Xofluza trebuie luat în cel mult 48 de ore după contactul apropiat cu o persoană diagnosticată sau suspectă de gripă.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adulți, adolescenți și copii

Solicitați imediat asistență medicală dacă aveți oricare dintre reacțiile adverse următoare:

- Reacție adversă severă (anafilaxie), care se manifestă prin semne precum umflare a feței sau pielii, erupții pe piele însoțite de mâncărime, tensiune arterială mică și dificultate la respirație.

Frecvența acestor reacții adverse nu poate fi estimată din datele disponibile.

Alte reacții adverse posibile:

Următoarele reacții adverse sunt **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- Diaree și vărsături

Următoarele reacții adverse sunt **mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 pacienți):

- Erupții pe piele însoțite de mâncărime

Următoarele reacții adverse au o frecvență **necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Colită ischemică (inflamația colonului din cauza fluxului sanguin scăzut)

Copii (3 săptămâni până la < 12 ani)

Următoarele reacții adverse sunt **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- Diaree, erupție trecătoare pe piele și vărsături

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xofluza

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blistere și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Înainte de reconstituire: A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

După reconstituire: A nu se păstra la temperaturi peste 30°C și utilizați în maxim 10 ore.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xofluza

- Substanța activă este baloxavir marboxil.
- Fiecare flacon de granule pentru suspensia orală conține 40 mg baloxavir marboxil.
- Celelalte componente sunt: siliciu coloidal anhidru (E551), hipromeloză (E464), maltitol ((E965), vezi pct. 2 ‘Xofluza conține maltitol’), manitol (E421), povidonă (K25) (E1201), clorură de sodiu (vezi pct. 2 ‘Xofluza conține sodiu’), aromă de căpșuni (inclusiv propilenglicol), sucraloză (E955) și talc (E553b).

Cum arată Xofluza și conținutul ambalajului

- Xofluza granule sunt de culoare albă până la galben deschis.

- Xofluza 2 mg/ml granule pentru suspensie orală este disponibil într-un flacon de culoare brună cu capac de închidere securizat pentru copii de culoare albă, conținând 40 mg granule pentru amestecare cu 20 ml apă potabilă.
- Fiecare cutie conține 1 flacon, 1 adaptor pentru flacon cu fixare prin apăsare (pentru a ajuta la introducerea suspensiei orale reconstituite de Xofluza în seringă), 1 măsură dozatoare (pentru măsurarea a 20 ml apă potabilă), 1 seringă pentru administrare orală de 3 ml și 1 seringă pentru administrare orală de 10 ml (pentru a administra cantitatea corectă de medicament în gură). Pe fiecare seringă orală sunt afișate marcaje în mililitri (ml) (a se vedea pozele din *Instrucțiuni de utilizare*).

Pentru detalii privind modul de preparare a suspensiei orale și cum să măsurați și să luați sau să administrați medicamentul, citiți Instrucțiuni de utilizare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

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

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni pentru utilizare (IPU)

Xofluza 2 mg/ml granule pentru suspensie orală baloxavir marboxil



Citiți în întregime aceste Instrucțiuni de utilizare înainte de a amesteca (reconstitui) și/sau administra Xofluza.

Solicitați medicului dumneavoastră și/sau farmacistului să vă arate cum să utilizați Xofluza.

Informațiile din aceste IPU sunt pentru dumneavoastră sau o persoană pe care o îngrijiți, dar în IPU folosim doar formula de adresare „dumneavoastră”.

Păstrare

- Înainte de reconstituire: A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.
- După reconstituire: A nu se păstra la temperaturi de peste 30°C și utilizați în decurs de 10 ore.
- Dacă Xofluza a fost expus la temperaturi mai mari decât cele recomandate, trebuie aruncat (vezi *Pasul 15*).
- A nu se lăsa niciodată Xofluza la vederea și îndemâna copiilor.

Informații importante

- Spălați-vă pe mâini înainte și după utilizarea Xofluza.
 - Dacă suspensia Xofluza v-a curs pe piele sau pe orice suprafețe, spălați-le cu apă și săpun.
 - Înainte de utilizare, verificați data expirării și dacă produsul prezintă semne de deteriorare.
 - Dacă ați primit Xofluza sub formă de suspensie, verificați când a fost amestecat și utilizați-l imediat sau în cel mult 10 ore de la amestecare.
 - Xofluza poate fi administrat printr-un tub de alimentare gastrică. Urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră sau ale farmacistului privind administrarea Xofluza prin tub de alimentare gastrică.
- × **A nu** se agita Xofluza.

Doza de Xofluza

- Administrarea Xofluza diferă în funcție de greutatea corporală a pacientului.
- Consultați tabelul de la *Pasul 17* pentru a afla care este doza corectă.
 - Dacă în continuare nu sunteți sigur, adresați-vă medicului sau farmacistului.
- Xofluza suspensie orală se administrează o singură dată, în doză unică.
- **Administrați Xofluza imediat după amestecare.**
 - Dacă nu este posibil să îl administrați imediat, utilizați-l în cel mult 10 ore după amestecare.
- După administrare, orice cantitate neutilizată trebuie aruncată.
 - × **A nu** se reutiliza Xofluza suspensie orală pentru o altă persoană.

ETAPA 1 ÎNAINTE DE A ÎNCEPE

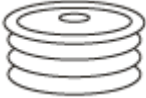
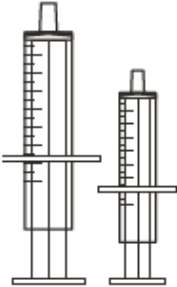
Verificați forma medicamentului

1. Verificați dacă Xofluza a fost deja amestecat de către farmacist.
2. Înainte de utilizare, verificați data expirării și dacă produsul prezintă semne de deteriorare.

Condiții de păstrare

- Granulele pentru suspensie orală (înainte de reconstituirea cu apă):
 - ✗ A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.
- Soluția orală reconstituită: Utilizați imediat după reconstituirea cu apă potabilă. Dacă nu este posibilă utilizarea imediată, produsul reconstituit poate fi păstrat timp de până la 10 ore (la temperaturi nu mai mari de 30°C).
- A nu se lăsa niciodată Xofluza la vederea și îndemâna copiilor.

Verificați conținutul cutiei

	1 flacon cu Xofluza
	1 măsură dozatoare
	1 adaptor pentru flacon cu fixare prin apăsare
	2 seringi pentru administrare orală: capacitate de 3 ml și 10 ml

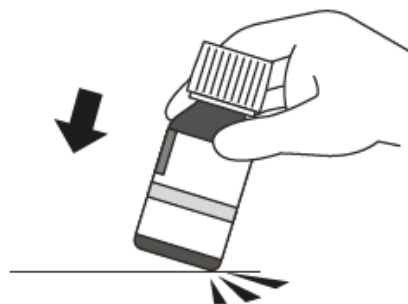
✗ **A nu** se utiliza dacă oricare dintre articolele furnizate sunt absente sau deteriorate.

ETAPA 2 PREPARAREA XOFLUZA

3. Dacă medicamentul a fost amestecat de farmacist și flaconul conține un lichid, continuați să citiți de la ETAPA 3: DOZA. Dacă nu, citiți în continuare.
4. Spălați-vă pe mâini înainte și după utilizarea Xofluza.

Afânați conținutul pentru a separa granulele și deschideți flaconul

5. Loviți ușor fundul flaconului de o suprafață dură pentru a separa granulele de Xofluza unele de altele.



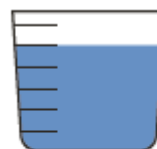
6. Pentru a deschide flaconul, apăsați și răsuciți capacul în direcția indicată de săgeată.
- Păstrați capacul pentru amestecarea suspensiei.



Adăugați 20 ml de apă potabilă peste granule

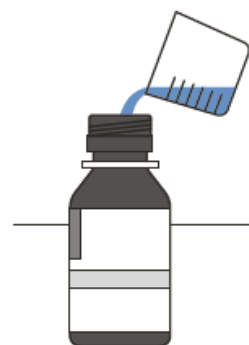
× **A nu** se adăuga apă dacă flaconul conține deja suspensia și aceasta a fost deja amestecată de farmacist.

7. Clătiți măsura dozatoare (furnizată) înainte de a o utiliza.
8. Turnați 20 ml de apă potabilă la temperatura camerei în măsura dozatoare. Verificați dacă aveți exact 20 ml în măsura dozatoare.



20 ml

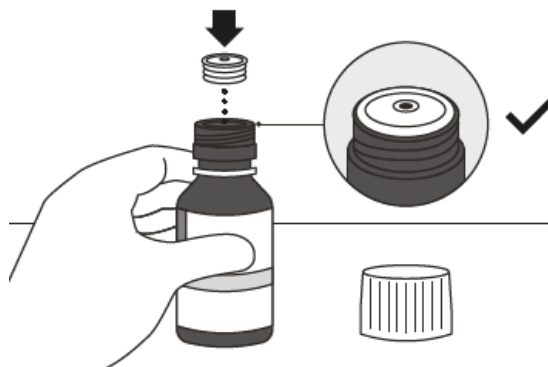
9. Turnați apa în flacon.



× **A nu** se utiliza alimente sau alte lichide în afara apei potabile pentru a obține suspensia orală de Xofluza.

Inserați adaptorul pentru flacon

10. Țineți cu o mână flaconul pe masă.
11. Introduceți adaptorul pentru flacon în gura flaconului și apăsați.
 - Adaptorul pentru flacon trebuie introdus complet prin apăsare în gura flaconului.

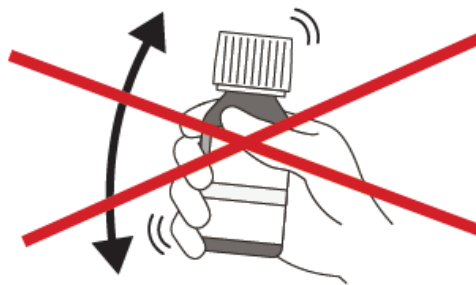


12. Reatașați capacul flaconului, strângându-l bine.

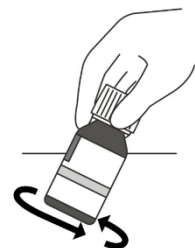


A nu se agita flaconul.

Agitarea creează spumă și, astfel, se poate administra o doză greșită.



13. Apucați flaconul de capac și amestecați încet conținutul printr-o mișcare de rotire, timp de 1 minut.



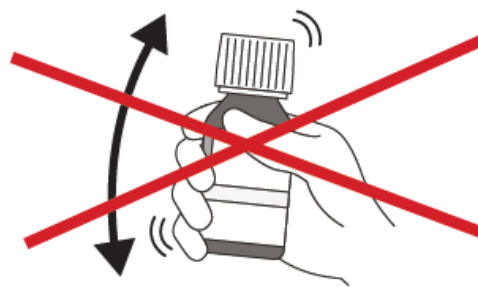
14. Păstrați Xofluza la temperatura camerei (nu mai mare de 30°C) și utilizați-l imediat după amestecare. Dacă nu este posibil să îl administrați imediat, utilizați-l în cel mult 10 ore după amestecare.

ETAPA 3 DOZA DE XOFLUZA

15. Asigurați-vă că Xofluza a fost păstrat la temperatura camerei (nu mai mare de 30°C) și că a fost amestecat în urmă cu cel mult 10 ore. În caz contrar, nu îl utilizați și luați legătura cu medicul dumneavoastră sau farmacistul.



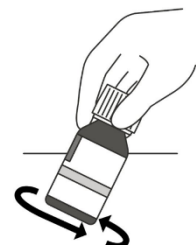
A nu se agita flaconul.
Agitarea creează spumă și, astfel, se poate administra o doză greșită.



16. Apucați flaconul de capac și amestecați încet conținutul printr-o mișcare de rotire, timp de 1 minut.



1 min



Selectați seringă pentru administrare orală

17. Utilizați volumul dozei furnizat de medic sau farmacist sau selectați volumul dozei în funcție de greutatea corporală (vezi tabelul de mai jos). Dacă nu sunteți sigur care este volumul pe care trebuie să îl utilizați, adresați-vă medicului sau farmacistului.

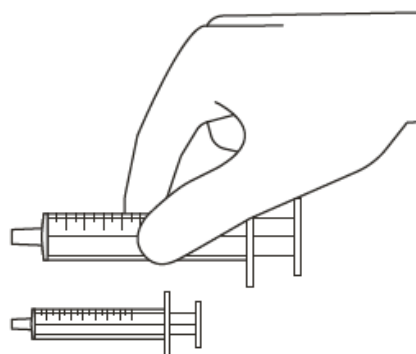
Greutatea corporală a pacientului	Volumul de suspensie orală
Până la 20 kg	1 ml pe kg de greutate corporală
20 kg până la < 80 kg	20 ml (dintr-un flacon)
80 kg și peste	40 ml (din două flacoane)

De exemplu: Pentru un copil cu greutatea de 12 kg, doza este de 12 ml de Xofluza suspensie orală.

18. Selectați seringă pentru administrare orală în funcție de volumul dozei.

- Dacă doza depășește 10 ml, va trebui să extrageți medicament din flacon de două ori - folosind seringă mare.
- Dacă volumul de extras a doua oară este mai mic de 3 ml, utilizați seringă mică pentru a extrage suspensia din flacon.

Dacă nu sunteți sigur ce seringă orală să alegeți, adresați-vă medicului sau farmacistului.



De exemplu: Pentru o doză completă de 12 ml, extrageți 10 ml cu seringă mare și apoi 2 ml cu seringă mică.

× **Nu** umpleți seringile peste scala gradată. Administrați mai multe doze folosind o seringă de două ori sau două seringi.

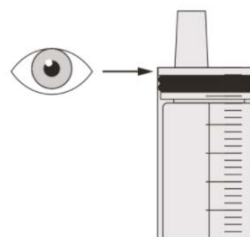
Deschideți flaconul

19. Pentru a deschide flaconul, apăsați și răsuțiți capacul în direcția indicată de săgeată.
- Păstrați capacul pentru a închide flaconul după utilizare.

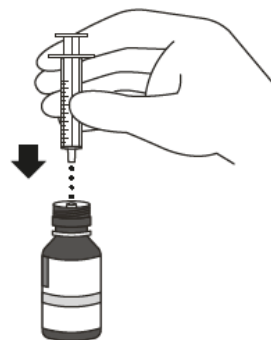


Introduceți seringă în flacon

20. Împingeți pistonul seringii pentru administrare orală până la capăt pentru a elimina aerul din interior.

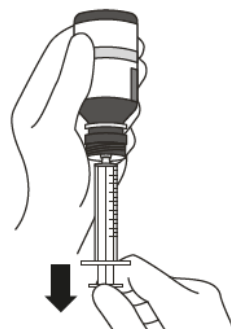


21. Țineți flaconul pe masă și introduceți vârful seringii în adaptorul pentru flacon.



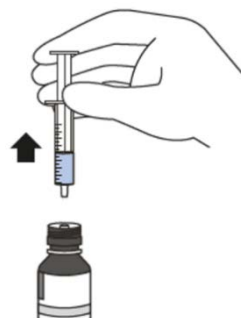
Extrageți suspensia

22. Pentru a umple seringă, întoarceți atent cu gura în jos flaconul împreună cu seringă.
23. Ținând seringă bine fixată în adaptorul flaconului, trageți încet pistonul pentru a extrage cantitatea necesară de suspensie – până când vârful pistonului este aliniat cu gradăția potrivită de pe seringă.



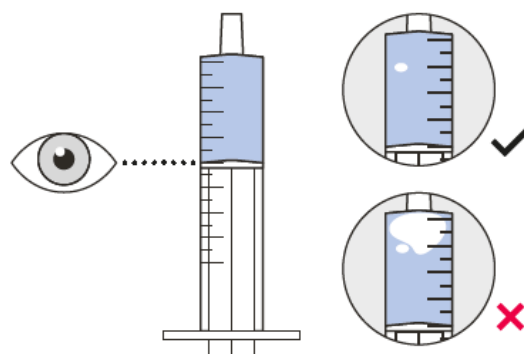
Scoateți seringă din flacon

24. Țineți pistonul nemișcat (altfel poate glisa) și întoarceți flaconul cu seringă în poziție verticală pe masă.
25. Scoateți seringă pentru administrare orală din adaptorul flaconului.



Verificați volumul din seringă

26. Menținând seringă cu vârful în sus, verificați dacă:
- Ați extras volumul corect.
 - Nu sunt prezente bule mari de aer.



Notă: Dacă nu ați extras volumul corect sau dacă observați în interior bule mari de aer, reintroduceți seringă în adaptorul pentru flacon, eliminați medicamentul înapoi în flacon și reextrageți medicamentul (începeți cu *Pasul 22*).

× **Nu** umpleți seringile peste scala gradată. Administrați mai multe doze folosind o seringă de două ori sau două seringi.

ETAPA 4 ADMINISTRAREA DOZEI



Nu administrați Xofluza direct în gât sau prea repede, deoarece poate cauza înecarea.

27. Stați așezat în poziție verticală pentru a evita înecarea cu suspensie.

28. Introduceți seringă pentru administrare orală în gură, cu vârful spre interiorul unuia dintre obraji.



29. Apăsați lent pistonul până la capăt. Asigurați-vă că a fost înghițită toată doza de medicament.

Notă: Pentru situația în care sunt necesare mai multe extrageri pentru o doză completă, reîncepeți de la *Pasul 20*.

ETAPA 5 DUPĂ ADMINISTRARE

30. După administrarea medicamentului, puteți bea puțină apă.



31. Închideți flaconul cu suspensia Xofluza rămasă și returnați-l la farmacia locală sau la un punct local de colectare.

Eliminați seringă/seringile pentru administrare orală în conformitate cu reglementările locale.



32. Spălați-vă pe mâini.

- × **Nu** aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.
- × **Nu** reutilizați Xofluza suspensie orală pentru o altă persoană.

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

Xofluza 10 mg granule în plic

Xofluza 30 mg granule în plic

Xofluza 40 mg granule în plic

baloxavir marboxil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Informațiile din acest prospect sunt pentru dumneavoastră sau pentru o persoană pe care o îngrijiți – dar în prospect spunem doar „dumneavoastră”.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi punctul 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xofluza și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xofluza
3. Cum să luați Xofluza
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xofluza
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xofluza și pentru ce se utilizează

Ce este Xofluza

Xofluza conține baloxavir marboxil. Acesta este un tip de medicament antiviral denumit „inhibitor al endonucleazei cap-dependente”.

Xofluza este utilizat pentru tratarea și prevenirea gripei. Acest medicament împiedică răspândirea virusului gripei în organism și ajută la scurtarea timpului de recuperare a simptomelor.

Pentru ce se utilizează Xofluza

Xofluza este utilizat la pacienți cu vârsta de 3 săptămâni și peste. Este utilizat:

- în tratamentul gripei la pacienți care prezintă simptome de gripă de cel mult 48 de ore.
- pentru prevenirea gripei la persoane care au intrat în contact direct cu o persoană suspectată sau care are gripă.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xofluza

Nu luați Xofluza dacă:

- sunteți alergic la baloxavir marboxil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Xofluza, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Sugari și copii

Acest medicament nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 3 săptămâni, deoarece efectele Xofluza la această grupă de vârstă nu sunt cunoscute.

Xofluza împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente.

Nu luați Xofluza împreună cu:

- laxative
- antiacide
- suplimente orale care conțin fier, zinc, seleniu, calciu sau magneziu.

Medicamentele enumerate mai sus pot diminua efectele Xofluza.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, ca o măsură de precauție este preferabil să evitați administrarea Xofluza. Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Xofluza să aibă vreo influență asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Xofluza conține sodiu

Acest medicament conține sodiu (sare)

- Xofluza granule 10 mg și 30 mg în plicuri conține fiecare mai puțin de 23 mg de sodiu (componenta principală din sarea de gătit/ de masă), ceea ce înseamnă că practic „nu conține sodiu”.
- Xofluza granule 40 mg în plic conțin sodiu 23,6 mg (componenta principală din sarea de gătit/ de masă). Această cantitate este echivalentă cu 1,2% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu.

Xofluza conține maltitol

Acest medicament conține maltitol:

- 10 mg Xofluza granule în plic conțin maltitol 175 mg
- 30 mg Xofluza granule în plic conțin maltitol 525 mg
- 40 mg Xofluza granule în plic conțin maltitol 700 mg

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, întrebați-l înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Xofluza

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Țineți granulele (și lichidul după amestecare) la distanță de piele.

Când să luați Xofluza

Pentru tratamentul gripei, luați Xofluza în doză unică, cât de repede posibil. Aceasta înseamnă în interval de 48 de ore de la debutul simptomelor de gripă.

Pentru prevenirea gripei, luați Xofluza în doză unică, cât de repede posibil. Aceasta înseamnă în interval de 48 de ore după ce ați luat contact cu o persoană infectată.

Vezi pct. „Instrucțiuni de utilizare” pentru modul de administrare a acestui medicament.

Cât de mult Xofluza să luați

Doza de Xofluza depinde de greutatea pe care o aveți. Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă vor spune cât de mult să luați

Greutatea corporală a pacientului	Doza de Xofluza
Sub 9 kg	2 mg/kg ^a
De la 9 kg la sub 15 kg	20 mg (două plicuri de 10 mg)
De la 15 kg la sub 20 kg	30 mg
De la 20 kg la sub 80 kg	40 mg
De la 80 kg și peste	80 mg (două plicuri de 40 mg)

^a Prepararea și administrarea acestei doze trebuie efectuate de către personalul medical.

Xofluza poate fi administrat împreună cu sau fără alimente (de exemplu, fie pe stomacul gol sau după ce ați mâncat). Nu amestecați granulele sau granulele în apă cu alimente. Orice amestecare în afara recomandărilor este responsabilitatea personalului medical sau a utilizatorului.

Xofluza poate fi administrat printr-un tub de alimentare gastrică. Urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră sau ale farmacistului privind administrarea Xofluza prin tub de alimentare gastrică.

Dacă luați mai mult Xofluza decât trebuie

Dacă din greșeală luați mai mult decât ar trebui din acest medicament, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Dacă uitați să luați Xofluza

Dacă uitați să luați o parte din sau toată doza recomandată, luați-o cât mai curând posibil.

- Pentru tratarea gripei - administrați la mai puțin de 48 de ore de la debutul simptomelor de gripă.
- Pentru prevenirea gripei - administrați în decurs de 48 de ore de la contactul apropiat cu o persoană posibil infectată.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse la adulți, adolescenți și copii

Reacții adverse grave

Solicitați imediat asistență medicală dacă aveți oricare dintre reacțiile adverse următoare – este posibil să aveți nevoie de tratament medical urgent, deoarece acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe (anafilaxie):

- umflare a feței sau pielii
- erupții pe piele însoțite de mâncărime
- tensiune arterială mică
- dificultate la respirație.

Frecvența acestor reacții adverse nu poate fi estimată din datele disponibile.

Alte reacții adverse posibile:

Frecvente pot afecta până la 1 din 10 persoane:

- diaree
- vărsături

Mai puțin frecvente pot afecta până la 1 din 100 persoane:

- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- colită ischemică (inflamația colonului din cauza fluxului sanguin scăzut)

Reacții adverse la copii cu vârsta cuprinsă între 3 săptămâni și sub 12 ani

Frecvente pot afecta până la 1 din 10 persoane:

- diaree
- erupție trecătoare pe piele
- vărsături

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xofluza

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau plic după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xofluza

- Substanța activă este baloxavir marboxil.
- Fiecare plic conține baloxavir marboxil 10 mg, 30 mg sau 40 mg.
- Celelalte componente sunt siliciu coloidal anhidru (E551), hipromeloză (E464), maltitol (E965) (vezi pct. 2 „Xofluza conține maltitol”), manitol (E421), povidonă (K25) (E1201), clorură de sodiu (vezi pct. 2 „Xofluza conține sodiu”), aromă de căpșuni (inclusiv propilenglicol), sucraloză (E955) și talc (E553b).

Cum arată Xofluza și conținutul ambalajului

- Xofluza granule sunt de culoare albă până la galben deschis.
- Xofluza 10 mg, 30 mg sau 40 mg granule este furnizat în plicuri din folie laminată (polietilen tereftalat/aluminiu/polietilenă).
- Fiecare cutie conține 1 (30 mg sau 40 mg) sau 2 (10 mg) plicuri.

Pentru detalii privind modul de preparare a granulelor pentru administrare și administrarea medicamentului, citiți secțiunea „Instrucțiuni de utilizare” de mai jos.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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
Тел: +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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

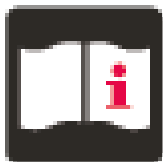
Instrucțiuni pentru utilizare (IPU)

Xofluza 10 mg granule în plic

Xofluza 30 mg granule în plic

Xofluza 40 mg granule în plic

baloxavir marboxil



Citiți în întregime aceste Instrucțiuni de utilizare și informațiile din prospectul de mai sus înainte de a prepara și a lua sau a administra Xofluza.

- Solicitați medicului dumneavoastră sau farmacistului să vă arate cum să utilizați Xofluza.
- Informațiile din aceste IPU sunt pentru dumneavoastră sau o persoană pe care o îngrijiți, dar în IPU folosim doar formula de adresare „dumneavoastră”.

Păstrare

- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- A nu se lăsa Xofluza la vederea și îndemâna copiilor.

Informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a pregăti și a lua/administra Xofluza

- **Țineți granulele (și lichidul după amestecare) la distanță de piele.**
- Spălați-vă pe mâini înainte și după utilizarea Xofluza.
- Verificați data de expirare și medicamentul pentru a depista eventualele deteriorări, înainte de utilizare. A nu se utiliza dacă este expirat sau deteriorat.

Utilizarea sau administrarea Xofluza

- Doza de Xofluza diferă în funcție de greutatea pacientului. Consultați tabelul de mai jos. Dacă tot nu sunteți sigur, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

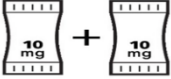
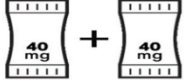
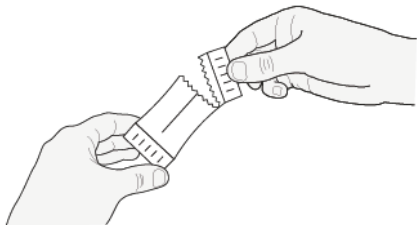
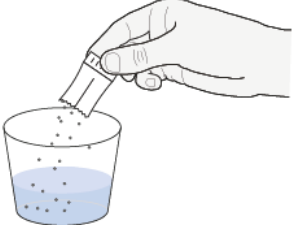
Greutatea corporală a pacientului	Doza de Xofluza
Sub 9 kg	2 mg/kg ^a
De la 9 kg la sub 15 kg	20 mg (două plicuri de 10 mg)
De la 15 kg la sub 20 kg	30 mg
De la 20 kg la sub 80 kg	40 mg
De la 80 kg și peste	80 mg (două plicuri de 40 mg)

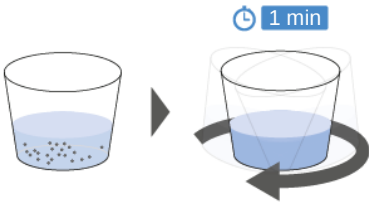
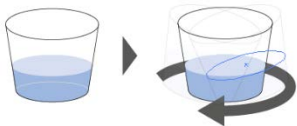
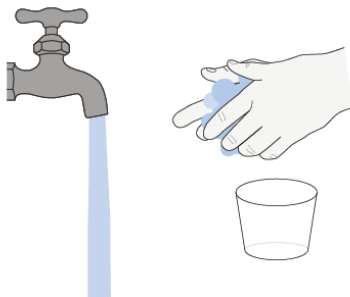
^a Pregătirea și administrarea acestei doze trebuie să se facă de către personalul medical.

- Xofluza se administrează într-o singură doză.
- Trebuie să amestecați Xofluza cu aproximativ 1 lingură (aproximativ 15-20 ml) de apă potabilă.
- Luați Xofluza imediat după amestecare.
- Xofluza poate fi administrat printr-un tub de alimentare gastrică. Urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră sau ale farmacistului privind administrarea Xofluza prin tub de alimentare gastrică.

Pregătirea pentru administrarea Xofluza

Pregătirea și administrarea la pacienții cu greutate < 9 kg trebuie să se facă de către personalul medical.

Pasul 1: Spălați-vă mâinile.	
Pasul 2: Verificați doza (vezi Tabelul de mai sus). • Stabiliți numărul de plicuri de care aveți nevoie pentru doza dumneavoastră. • Pentru o doză de 20 mg, utilizați 2 plicuri de 10 mg. Administrați cele două plicuri împreună conform instrucțiunilor de mai jos • Pentru o doză de 80 mg, utilizați 2 plicuri de 40 mg. Administrați plicurile separat. Urmați pașii 3-9 pentru a administra primul plic, apoi repetați pașii 3-9 pentru a administra al doilea plic.	doză de 20 mg  doză de 30 mg  doză de 40 mg  doză de 80 mg 
Pasul 3. Adunați-vă materialele. Veți avea nevoie de: • Numărul de plicuri pentru doza dumneavoastră • O lingură • O cană mică, curată, care conține o lingură (15-20 ml) de apă potabilă.	
Pasul 4. Loviți ușor plicul(urile) pentru a vă asigura că granulele se află pe una dintre fețele plicului(urilor). • Deschideți plicul(urile) cu mâna sau cu foarfeca. • Aveți grijă să nu tăiați granulele cu foarfeca.	
Pasul 5: Adăugați granulele în cana care conține aproximativ 15-20 ml de apă de băut. Loviți ușor plicul pentru a vă asigura că toate granulele au fost îndepărtate.	

Pasul 6. Agitați ușor cana timp de 1 minut sau până când granulele s-au dizolvat complet.	
Pasul 7. Beți imediat.	
Pasul 8. Reumpleți cana cu aproximativ 15-20 ml de apă potabilă. • Amestecați ușor pentru a dizolva toate granulele rămase. • Beți imediat.	
Pasul 9. Repetați pasul 8 încă o dată dacă încă mai există granule în cană.	
Pasul 10. Spălați-vă pe mâini și spălați toate obiectele utilizate pentru a administra Xofluza.	
Pasul 11. Aruncați plicul gol/plicurile goale în conformitate cu reglementările locale.	