

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xofluza 20 mg tabletter, filmdrasjerte
Xofluza 40 mg tabletter, filmdrasjerte
Xofluza 80 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Xofluza 20 mg

Hver tablett inneholder 20 mg baloksavirmarboksil.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver tablett inneholder 77,9 mg laktosemonohydrat.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Xofluza 40 mg

Hver tablett inneholder 40 mg baloksavirmarboksil.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver tablett inneholder 155,8 mg laktosemonohydrat.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Xofluza 80 mg

Hver tablett inneholder 80 mg baloksavirmarboksil.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver tablett inneholder 311,6 mg laktosemonohydrat.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Xofluza 20 mg

Hvite til lyse gule, avlange, filmdrasjerte tabletter ca. 8,6 mm i lengde, preget med “Ⓒ 772” på den ene siden og “20” på den andre siden.

Xofluza 40 mg

Hvite til lyse gule, avlange, filmdrasjerte tabletter ca. 11,1 mm i lengde, preget med “BXM40” på den ene siden.

Xofluza 80 mg

Hvite til lyse gule, avlange, filmdrasjerte tabletter ca. 16,1 mm i lengde, preget med “BXM80” på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av influensa

Xofluza er indisert for behandling av ukomplisert influensa hos pasienter 1 -år og eldre.

Influensaprofylakse etter eksponering

Xofluza er indisert for influensasprofylakse etter eksponering for influensa hos personer 1 år og eldre. Xofluza skal anvendes i henhold til offisielle retningslinjer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling av influensa

Én enkeltdose med baloksavirmarboksil tas så raskt som mulig innen 48 timer etter at symptomene oppstår.

Influensaprofylakse etter eksponering

Én enkeltdose med baloksavirmarboksil tas så raskt som mulig innen 48 timer etter tett kontakt med en person med kjent eller mistenkt influensa (se pkt. 5.1).

Voksne, ungdom, barn og spedbarn (≥ 1 år)

Anbefalt oral enkeltdose med baloksavirmarboksil er avhengig av kroppsvekt (se tabell 1).

Voksne, ungdom og barn som ikke kan eller opplever problemer med å svelge tabletter, eller de som trenger enteral administrering, kan i stedet få behandling med Xofluza granulat til mikstur, suspensjon. Se produktinformasjon til Xofluza granulat til mikstur, suspensjon.

Tabell 1. Baloksavirmarboksil dosering etter pasientens kroppsvekt (≥ 1 år)

Pasientens kroppsvekt	Anbefalt oral dose
< 20 kg	Se Xofluza granulat til mikstur, suspensjon for produktinformasjon
≥ 20 kg - < 80 kg	Enkeltdose på 40 mg tatt som 1 x 40 mg tablett ELLER 2 x 20 mg tabletter
≥ 80 kg	Enkeltdose på 80 mg tatt som 1 x 80 mg tablett ELLER 2 x 40 mg tabletter

Det finnes ikke kliniske data for bruk av en gjentakende dose baloksavirmarboksil til behandling av ukomplisert influensa eller for profylakse etter eksponering i noen influensasesong.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke nødvendig å justere dosen (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med mildt til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B). Sikkerhet og effekt av baloksavirmarboksil er ikke fastslått hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av baloksavirmarboksil hos barn i alderen < 1 år har ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelig.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Tablettene bør svelges med vann.

Xofluza kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Xofluza skal ikke tas sammen med produkter som inneholder polyvalente kationer, som laksativer, syrenøytraliserende midler, eller orale tilskudd som inneholder jern, sink, selen, kalsium eller magnesium (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Laktoseintoleranse

Xofluza inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på baloksavirmarboksil eller den aktive metabolitten baloksavir

Produkter som inneholder polyvalente kationer kan redusere plasmakonsentrasjonene av baloksavir. Xofluza bør ikke tas sammen med produkter som inneholder polyvalente kationer, som laksativer, syrenøytraliserende midler eller orale kosttilskudd som inneholder jern, sink, selen, kalsium eller magnesium.

Immunrespons på influensavirus

Det er ikke utført interaksjonsstudier med influensavaksiner og baloksavirmarboksil. I studier med naturlig ervervet og eksperimentell influensa, hemmet ikke behandling med Xofluza den humorale antistoffresponsen på influensainfeksjon.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av baloksavirmarboksil hos gravide kvinner.

Studier på dyr indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som en forholdsregler er det å foretrekke å unngå bruk av Xofluza under graviditet.

Amming

Det er ukjent om baloksavirmarboksil eller baloksavir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Baloksavirmarboksil og dens metabolitter skilles ut i melken til lakterende rotter.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Xofluza skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

I dyrestudier med baloksavirmarboksil er det ikke observert noen effekter på fertilitet hos hunner eller hanner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Xofluza har ingen eller ubetydelig innflytelse på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Overfølsomhetsreaksjoner er observert etter markedsføring, det inkluderer rapporter om anafylaksi / anafylaktiske reaksjoner og mindre alvorlige former for overfølsomhetsreaksjoner, inkludert urticaria og angioødem. Av disse bivirkningene er det bare observert urticaria i kliniske studier med en estimert frekvenskategori "uvanlige".

Bivirkningstabell

De følgende bivirkningene er identifisert fra erfaring med baloksavirmarboksil etter markedsføring (tabell 2), basert på spontane tilfellerapporter og tilfeller fra ikke-intervensjons studieprogrammer. Bivirkningene er listet opp etter MedDRA organklasser. Følgende frekvenskategorier er brukt ved estimering av frekvenskategori for hver bivirkning: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Tabell 2. Bivirkninger fra erfaring etter markedsføring hos voksne, ungdom og pediatriske pasienter

Organklasser	Bivirkning (foretrukket begrep, MedDRA)	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaksi	Ikke kjent
	Anafylaktiske reaksjoner	Ikke kjent
	Overfølsomhet	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Urtikaria*	Mindre vanlige
	Angioødem	Ikke kjent

*Frekvensen for urticaria er basert på data fra kliniske studier hos voksne og ungdom. De andre bivirkningene oppført ovenfor ble ikke rapportert i kliniske studier.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen til baloksavirmarboksil hos pediatriske pasienter (1 til < 12 år) ble bestemt fra data samlet inn fra behandlings- og profylaksestudier etter eksponering. Tabell 3 viser bivirkninger identifisert etter erfaring fra kliniske studier.

Anafylaktiske reaksjoner, anafylaksi, urtikaria og angioødem (hevelse i ansikt, øyelokk og lepper) er rapportert etter markedsføring i den pediatriske populasjonen (se tabell 2).

Tabell 3. Bivirkninger hos barn fra erfaring i kliniske studier

Organklasser	Bivirkning (foretrukket begrep, MedDRA)	Frekvens
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Vanlige
	Oppkast	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Vanlige

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Rapporter om overdoser med baloksavirmarboksil er mottatt fra kliniske studier og fra bruk etter markedsføring. I de fleste overdosetilfellene ble ingen bivirkninger rapportert. Dataene er utilstrekkelige til å fastslå hvilke symptomer som kan forventes etter en overdose.

Behandling

Det finnes ingen kjent, spesifikk antidot for Xofluza. I tilfelle overdose bør standard støttende medisinsk behandling settes i gang basert på pasientens tegn og symptomer.

På grunn av høy proteinbinding i serum er det ikke sannsynlig at baloksavir kan fjernes i betydelig grad ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, andre antivirale midler.
ATC-kode: J05AX25.

Virkningsmekanisme

Baloksavirmarboksil er et prodrug som omdannes ved hydrolyse til baloksavir, den aktive formen som har effekt på influensa. Baloksavir virker på den «cap-dependent» endonukleasen (CEN), et enzym spesifikt for influensavirus i PA- («polymerase acidic») subenheten av det virale RNA polymerasekomplekset. Dette fører til hemmet transkripsjon av influensavirus-genomene og dermed hemmet replikasjon av influensavirus.

In vitro aktivitet

I en analyse av enzymhemming var baloksavirs IC₅₀-verdi, konsentrasjonen med 50 % hemming, 1,4-3,1 nanomol/liter for influensa A-virus og 4,5-8,9 nanomol/liter for influensa B-virus.

I en MDCK cellekultur-analyse var baloksavirs mediane EC₅₀-verdier, konsentrasjonene med 50 % effekt, 0,73 nanomol/liter (n=31, variasjon: 0,20-1,85 nanomol/liter) for subtype A/H1N1-stammer, 0,83 nanomol/liter (n=33, variasjon: 0,35-2,63 nanomol/liter) for subtype A/H3N2-stammer, og 5,97 nanomol/liter (n=30, variasjon: 2,67-14,23 nanomol/liter) for type B-stammer.

I en MDCK-cellebasert virustiter-reduksjonsanalyse var baloksavirs EC₉₀-verdier, konsentrasjonene med 90 % effekt, i området 0,46 til 0,98 nanomol/liter for subtype A/H1N1- og A/H3N2-virus, 0,80 til 3,16 nanomol/liter for fugleinfluensa subtype A/H5N1- og A/H7N9-virus, og 2,21 til 6,48 nanomol/liter for type B-virus.

Resistens

Virus som bærer PA/I38T/F/M/N/S-mutasjon selektert *in vitro* eller i kliniske studier viser redusert følsomhet for baloksavir med endringer i EC₅₀-verdier rangert fra 11 til 57 ganger for influensa A-virus og 2 til 8 ganger for influensa B-virus.

I de tre fase 3-studiene om behandling av ukomplisert influensa (se nedenfor) ble ingen resistens mot baloksavir påvist i baseline isolater. I de to studiene hos voksne og ungdom ble det påvist behandlingsmutasjoner PA/I38T/M/N hos 36/370 (9,7 %) og hos 15/290 (5,2 %) pasienter behandlet med baloksavirmarboksil, men det ble ikke påvist hos noen pasienter behandlet med placebo.

I fase 3-studien hos pediatriske pasienter, ble det påvist behandlingsmutasjoner PA/I38T/M/S hos 11 av 57 (19,3 %) influensainfiserte personer i behandlingsgruppen med baloksavirmarboksil.

I fase 3-studien av profylakse etter eksponering (se nedenfor), ble PA / I38T / M funnet hos 10 av 374 (2,7 %) personer som ble behandlet med baloksavirmarboksil. PA / I38-substitusjoner ble ikke påvist hos placebo-behandlede pasienter, med unntak av 2 personer som fikk baloksavirmarboksil som redningsmedisinering.

Baloksavir er aktiv *in vitro* mot influensavirus som anses som resistente mot neuraminidasehemmere, inkludert stammer med følgende mutasjoner: H274Y i A/H1N1, E119V, R292K i A/H3N2, R152K og D198E i type B-virus, H274Y i A/H5N1 og R292K i A/H7N9.

Kliniske studier

Behandling av ukomplisert influensa

Voksne og ungdom

Capstone 1 (1601T0831), var en fase 3, randomisert, dobbeltblindet, multisenter studie gjennomført i Japan og USA for å evaluere effekt og sikkerhet av én enkel oral tablett dose med baloksavirmarboksil sammenlignet med placebo og med oseltamivir hos friske voksne pasienter og ungdommer (i alderen ≥ 12 år til ≤ 64 år) med ukomplisert influensa. Pasientene ble randomisert til å få baloksavirmarboksil (pasienter som veide 40 kg til < 80 kg fikk 40 mg og pasienter som veide ≥ 80 kg fikk 80 mg), eller 75 mg oseltamivir to ganger daglig i 5 dager (kun hvis ≥ 20 år), eller placebo. Dosering var innen 48 timer etter første tegn på symptomer.

Totalt 1436 pasienter (118 var i alderen ≥ 12 år til ≤ 17 år) ble inkludert i 2016-2017 nordre halvkule influensasessongen. Den dominerende stammen av influensaviruset i denne studien var subtype A/H3 (84,8 % til 88,1 %), fulgt av type B (8,3 % til 9,0 %) og subtype A/H1N1pdm (0,5 % til 3,0 %). Det primære effektendepunktet var tid til lindring av symptomer (hoste, sår hals, hodepine, nesetetthet, feber eller frysninger, muskel- eller leddsmerter og fatigue) (TTAS). Baloksavirmarboksil viste en statistisk signifikant reduksjon i TTAS sammenlignet med placebo (tabell 4).

Tabell 4. Capstone 1: Tid til lindring av symptomer (baloksavirmarboksil vs. placebo), ITTI populasjon*

Tid til lindring av symptomer (Median [timer])			
Baloksavirmarboksil 40/80 mg (95 % KI) N=455	Placebo (95 % KI) N=230	Differanse mellom baloksavirmarboksil og placebo (95 % KI for differansen)	P-verdi
53,7 (49,5, 58,5)	80,2 (72,6, 87,1)	-26,5 (-35,8, -17,8)	< 0,0001

KI: konfidensintervall

*ITTI: Intention-to-treat-infisert populasjon bestod av pasienter med en bekreftet influensadiagnose som fikk studielegemidlet. Bekreftelse på influensa var basert på resultatene av RT-PCR på dag 1.

Da baloksavirmarboksil-gruppa ble sammenlignet med oseltamivir-gruppa, var det ingen statistisk signifikant forskjell i TTAS (henholdsvis 53,5 timer og 53,8 timer).

Median (95 % KI) TTAS var 49,3 (44,0, 53,1) og 82,1 (69,5, 92,9) timer for pasienter som var symptomatiske i > 0 til ≤ 24 timer, og 66,2 (54,4, 74,7) og 79,4 (69,0, 91,1) timer for pasienter som var symptomatiske i henholdsvis > 24 til ≤ 48 timer for henholdsvis baloksavirmarboksil og placebo.

Median tid til opphør av feber hos pasienter behandlet med baloksavirmarboksil var 24,5 timer (95 % KI: 22,6, 26,6) sammenlignet med 42,0 timer (95 % KI: 37,4, 44,6) hos de som fikk placebo. Det ble ikke funnet noen forskjell i varighet av feber i baloksavirmarboksil-gruppa sammenlignet med oseltamivir-gruppa.

Capstone 2 (1602T0832), var en fase 3, randomisert, dobbeltblindet, multisenter studie for å evaluere effekt og sikkerhet av én enkel oral tablett dose med baloksavirmarboksil sammenlignet med placebo og med oseltamivir hos voksne pasienter og ungdommer (i alderen ≥ 12 år) med ukomplisert influensa som hadde minst en vertsfaktor som disponerte for utvikling av komplikasjoner. Pasientene ble randomisert til å få en enkelt oral dose av baloksavirmarboksil (i henhold til vekt som i Capstone 1), eller 75 mg oseltamivir to ganger daglig i 5 dager, eller placebo. Dosering var innen 48 timer etter første tegn på symptomer.

Av totalt 2184 pasienter var 59 i alderen ≥ 12 til ≤ 17 år, 446 i alderen ≥ 65 til ≤ 74 år, 142 i alderen ≥ 75 til ≤ 84 år og 14 i alderen ≥ 85 år. Influenzavirusene i denne studien var hovedsakelig subtype A/H3 (46,9 % til 48,8 %) og influensa B (38,3 % til 43,5 %). Det primære effektendepunktet var tid til bedring av influensasymptomer (hoste, sår hals, hodepine, nesetetthet, feber eller frysninger, muskel- eller leddsmarter og fatigue) (TTIS). Baloksavirmarboksil viste en statistisk signifikant reduksjon i TTIS sammenlignet med placebo (tabell 5).

Tabell 5. Capstone 2: Tid til bedring av influensasymptomer (baloksavirmarboksil vs. placebo), ITTI populasjon

Tid til bedring av influensasymptomer (Median [timer])			
Baloksavirmarboksil 40/80 mg (95 % KI) N=385	Placebo (95 % KI) N=385	Differanse mellom baloksavirmarboksil og placebo (95 % KI for differansen)	P-verdi
73,2 (67,5, 85,1)	102,3 (92,7, 113,1)	-29,1 (-42,8, -14,6)	< 0,0001

Da baloksavirmarboksil-gruppa ble sammenlignet med oseltamivir-gruppa, var det ingen statistisk signifikant differanse i TTIS (henholdsvis 73,2 timer og 81,0 timer).

Median (95 % KI) TTIS var 68,6 (62,4, 78,8) og 99,1 (79,1, 112,6) timer for pasienter som var symptomatiske i > 0 til ≤ 24 timer og 79,4 (67,9, 96,3) og 106,7 (92,7, 125,4) timer for pasienter som var symptomatiske i henholdsvis > 24 til ≤ 48 timer for henholdsvis baloksavirmarboksil og placebo.

Hos pasienter smittet med type A/H3 virus, var median TTIS kortere i baloksavirmarboksil-gruppa sammenlignet med placebo-gruppa, men ikke sammenlignet med oseltamivir-gruppa (se tabell 6). I undergruppa av pasienter smittet med type B-virus, var median TTIS kortere i baloksavirmarboksil-gruppa sammenlignet med både placebo- og oseltamivir-gruppa (se tabell 6).

Tabell 6. Tid til bedring av symptomer etter subtype av influensavirus, ITTI populasjon

Tid til bedring av symptomer (timer) Median [95 % KI]			
Virus	Baloksavirmarboksil	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

Median tid til opphør av feber var 30,8 timer (95 % KI: 28,2, 35,4) i baloksavirmarboksil-gruppa sammenlignet med 50,7 timer (95 % KI: 44,6, 58,8) i placebo-gruppa. Det ble ikke observert noen klare forskjeller mellom baloksavirmarboksil-gruppa og oseltamivir-gruppa.

Den totale forekomsten av influensarelaterte komplikasjoner (død, sykehusinnleggelse, sinusitt, mellomørebetennelse, bronkitt og/eller lungebetennelse) var 2,8 % (11/388 pasienter) i baloksavirmarboksil-gruppa sammenlignet med 10,4 % (40/386 pasienter) i placebo-gruppa. Den lavere totale forekomsten av influensarelaterte komplikasjoner i baloksavirmarboksil-gruppa sammenlignet med placebo-gruppa var i hovedsak på grunn av lavere forekomst av bronkitt (henholdsvis 1,8 % og 6,0 %) og sinusitt (henholdsvis 0,3 % og 2,1 %).

Pediatriske pasienter (1 - < 12 års alder)

Ministone-2 (CP40563) var en randomisert, dobbeltblindet, multisenter, aktivt kontrollert studie, designet for å evaluere sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av en enkel oral dose av baloksavirmarboksil granulat til mikstur, suspensjon sammenlignet med oseltamivir hos ellers friske pediatriske pasienter (i alderen 1 til < 12 år) med influensalignende symptomer.

Totalt 173 pasienter ble randomisert i forholdet 2:1 for å få én enkelt oral dose med baloksavirmarboksil basert på kroppsvekt (2 mg/kg for pasienter som veier < 20 kg eller 40 mg for pasienter som veier ≥ 20 kg) eller oseltamivir (dose basert på kroppsvekt) i 5 dager. Pasienter kan få paracetamol etter behov. Pasienter med vertsfaktorer som predisponerer for utvikling av komplikasjoner (14 % (25/173)) ble inkludert i studien. Den dominerende influensavirusstammen i denne studien var A/H3-subtypen. Det primære målet var å sammenligne sikkerheten ved én enkelt dose baloksavirmarboksil med oseltamivir gitt to ganger daglig i 5 dager. Et sekundærmål var å sammenligne effekten av baloksavirmarboksil med oseltamivir basert på effektendepunkter inkludert tid til bedring av tegn og symptomer på influensa (hoste og symptomer fra nese, tid til tilbakekomst av normal helse og aktivitet, og varighet av feber).

Tid til bedring av tegn og symptomer på influensa var sammenlignbart mellom baloksavirmarboksil-gruppen (median 138,1 timer [95 % KI: 116,6, 163,2]) og oseltamivir-gruppen (median 150 timer [95 % KI: 115,0, 165,7]). Se tabell 7.

Tabell 7. Tid til bedring av tegn og symptomer på influensa, ITTI populasjon

Tid til bedring av symptomer (Median [timer])	
Baloksavirmarboksil (95 % KI) N = 80	Oseltamivir (95 % KI) N = 43
138,1 (116,6, 163,2)	150,0 (115,0, 165,7)

Median varighet av feber var sammenlignbart mellom baloksavirmarboksil-gruppen (41,2 timer [95 % KI: 24,5, 45,7]) og oseltamivir-gruppen (46,8 timer [95 % KI: 30,0, 53,5]).

Den totale forekomsten av influensarelaterte komplikasjoner (død, sykehusinnleggelse, lungebetennelse, bronkitt, bihulebetennelse, mellomørebetennelse, encefalitt/encefalopati, feberkramper, myositt) var 7,4 % (6/81 pasienter) i baloksavirmarboksil-gruppen og 7 % (3/43 pasienter) i oseltamivir-gruppen. Forekomsten av mellomørebetennelse var 3,7 % (3/81 pasienter) i baloksavirmarboksil-gruppen og 4,7 % (2/43 pasienter) i oseltamivir-gruppen. Bihulebetennelse, lungebetennelse og bronkitt forekom hos én pasient hver i baloksavirmarboksil-gruppen og feberkramper oppstod hos én pasient i oseltamivir-gruppen.

Influensaprofylakse etter eksponering

Studie 1719T0834 var en fase 3, randomisert, dobbeltblindet, multisenter, studie gjennomført med 749 deltakere i Japan for å evaluere effekten og sikkerheten av én enkel oral tablett dose eller én enkel dose med baloksavirmarboksil granulat sammenlignet med placebo for influensaprofylakse etter eksponering. Deltakerne var i samme husstand som influensasmittede indekspasienter.

Det var 607 deltakere > 12 år og 142 deltakere 1 til < 12 år som fikk enten baloksavirmarboksil dosert ut fra vekt (som i behandlingsstudiene) eller placebo. Majoriteten av deltakerne (73 %) i gruppen med indekspasienter var inkludert innen 24 timer etter at symptomer oppstod. Influenzavirus-stammene som indekspasientene var smittet med var hovedsakelig subtype A/H3 (48,6 %) og subtype A/H1N1pdm (47,5 %), fulgt av influensa B (0,7 %).

Det primære effektendepunktet var andelen av husstandsmedlemmene som ble smittet med influenzavirus og som fikk feber og minst ett respiratorisk symptom i perioden fra dag 1 til dag 10.

Det var en statistisk signifikant reduksjon av andelen deltakere med laboratoriebekreftet klinisk influensa fra 13,6 % i placebo-gruppa til 1,9 % i baloksavirmarboksil-gruppa (se tabell 8).

Tabell 8. Andel av deltakere med influenzavirus, feber og minst ett respiratorisk symptom (baloksavirmarboksil vs. placebo)

Andel av deltakere med influenzavirus, feber og minst ett respiratorisk symptom (%), mITT* populasjon			
Baloksavirmarboksil (95 % KI)	Placebo (95 % KI)	Justert risikoratio (95 % KI for risikoratio)	P-verdi
N=374 1,9 (0,8, 3,8)	N=375 13,6 (10,3, 17,5)	0,14 (0,06, 0,30)	< 0,0001
Andel av deltakere ≥ 12 år med influenzavirus, feber, og minst ett respiratorisk symptom (%)			
N = 303 1,3 (0,4, 3,3)	N = 304 13,2 (9,6, 17,5)	0,1 (0,04, 0,28)	< 0,0001
Andel av deltakere 1 til < 12 år med influenzavirus, feber og minst ett respiratorisk symptom (%)			
N = 71 4,2 (0,9, 11,9)	N = 71 15,5 (8, 26)	0,27 (0,08, 0,90)	0,0339

* mITT: modifisert intention-to-treat. mITT-populasjonen inkluderte alle randomiserte personer som fikk studielegemidlet og hadde post-baseline effektdata tilgjengelig blant husstandsmedlemmer av influensainfiserte indekspasienter. mITT-populasjonen ble analysert som randomisert

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xofluza i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av influensa og influensaproylakse (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering gjennomgår baloksavirmarboksil en omfattende omdanning til den aktive metabolitten baloksavir. Plasmakonsentrasjonen til baloksavirmarboksil er veldig lav eller under målbar grense (< 0,100 nanog/ml).

Etter én enkel oral administrasjon av 80 mg baloksavirmarboksil i fastende tilstand tar det omtrent 4 timer før maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) blir nådd. Den absolutte biotilgjengeligheten til baloksavir etter oral dose med baloksavirmarboksil har ikke blitt fastslått.

Effekt av mat

Det ble utført en studie på mat-effekt der baloksavirmarboksil ble administrert til friske frivillige i fastende tilstand og sammen med et måltid (omtrent 400 til 500 kcal inkludert 150 kcal fra fett). Denne studien indikerte at baloksavirs C_{max} og AUC ble redusert med henholdsvis 48 % og 36 % når pasienten hadde mat i magen. T_{max} var uendret ved tilstedeværelse av mat. Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i effekt når baloksavir ble tatt med eller uten mat.

Distribusjon

I en *in vitro* studie var baloksavirs binding til humane serumproteiner, i hovedsak albumin, på 92,9 % til 93,9 %. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet til baloksavir under den terminale eliminasjonsfasen (V_z/F) etter én enkel oral administrasjon av baloksavirmarboksil er omtrent 1180 liter hos kaukasiske personer og 647 liter hos japanere.

Biotransformasjon

Baloksavir blir primært metabolisert av UGT1A3 for å danne et glukoronid med et mindre bidrag fra CYP3A4 for å danne sulfoksid.

Medikamentelle interaksjonsstudier

Basert på *in vitro* og *in vivo* medikamentelle interaksjons (DDI) –studier, forventes det ikke at baloksavirmarboksil og baloksavir hemmer isozymer av CYP- eller UGT-familiene eller forårsaker relevant induksjon av CYP-enzymen.

Basert på *in vitro* transportprotein-studier og *in vivo* DDI-studier, forventes ingen relevant farmakokinetisk interaksjon mellom baloksavirmarboksil eller baloksavir og legemidler som er substrater for følgende transportproteiner: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2K.

Ekskresjon

Etter én enkel oral administrasjon av 40 mg [^{14}C]-merket baloksavirmarboksil, var andelen av den totale radioaktiviteten som ble utskilt i avføring 80,1 % av den administrerte dosen. Andelen som ble utskilt i urin var 14,7 % (3,3 % og 48,7 % av den administrerte dosen var utskilt som baloksavir i henholdsvis urin og avføring).

Eliminasjon

Den tilsynelatende halveringstida ($t_{1/2,z}$) til baloksavir etter én enkel oral administrasjon av baloksavirmarboksil er 79,1, 50,3 og 29,4 timer hos kaukasiske personer, henholdsvis voksne, ungdom og barn.

Linearitet/ikke-linearitet

Etter én enkel oral administrasjon av baloksavirmarboksil, utviste baloksavir lineær farmakokinetikk i doseområdet 6 mg til 80 mg.

Spesielle populasjoner

Kroppsvekt

Kroppsvekt er et signifikante kovariat for farmakokinetikken til baloksavir basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen. Doseringsanbefalinger for baloksavirmarboksil er basert på kroppsvekt hos både voksne og pediatriske pasienter (se pkt. 4.2).

Kjønn

En farmakokinetisk populasjonsanalyse identifiserte ingen klinisk betydningsfull effekt av kjønn på farmakokinetikken til baloksavir. Det er ikke nødvendig å justere dosen basert på kjønn.

Rase

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse er rase et kovariat i forhold til oral clearance (CL/F) av baloksavir i tillegg til kroppsvekt. Imidlertid er det ikke nødvendig å justere dosen av baloksavirmarboksil ut fra rase.

Alder

Alder ble ikke identifisert som et relevant kovariat i forhold til farmakokinetikken til baloksavir i en farmakokinetisk populasjonsanalyse med baloksavir plasmakonsentrasjoner fra kliniske studier hos personer i alderen 1 til 64 år.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske data for baloksavir samlet inn hos pasienter i alderen 1 til < 12 år viser at det kroppsvektjusterte doseringsregimet (2 mg/kg opp til 20 kg og 40 mg for ≥ 20 kg) gir tilsvarende baloksavireksponering på tvers av kroppsvektkategoriene i den pediatriske populasjonen, samt tilsvarende eksponering for voksne og ungdom som får en dose med 40 mg baloksavirmarboksil. Farmakokinetikken til baloksavirmarboksil hos pediatriske pasienter under 1 år har ikke blitt fastslått.

Eldre

Farmakokinetiske data samlet fra 181 pasienter ≥ 65 år viser at eksponeringen for baloksavir i plasma er tilsvarende som for pasienter i alderen ≥ 12 til 64 år.

Nedsatt leverfunksjon

Det har ikke blitt observert noen klinisk betydningsfulle forskjeller i farmakokinetikken til baloksavir hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) sammenlignet med friske kontroller med normal leverfunksjon.

Farmakokinetikken hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt undersøkt (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke blitt undersøkt hvilke effekter nedsatt nyrefunksjon har på farmakokinetikken til baloksavirmarboksil eller baloksavir. Det er ikke forventet at nedsatt nyrefunksjon endrer eliminasjonen av baloksavirmarboksil eller baloksavir.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, akutt toksisitet og toksisitetstester ved gjentatt dosering.

Forlengelse av PT og APTT ble observert hos rotter ved eksponering som var minst lik eksponering for mennesker basert på AUC_{0-24t} under spesifikke eksperimentelle forhold, dvs. når de var fastende og når maten enten var autoklavert eller bestrålt, noe som resulterte i vitamin K-begrensende / mangelfulle forhold. Disse effektene ble ikke observert i apestudier med opptil 4 ukers varighet ved den høyeste testede dosen tilsvarende 8 ganger menneskelig eksponering basert på AUC_{0-24t} . De vurderes å være av begrenset klinisk relevans.

Karsinogenitetsstudier har ikke blitt utført med baloksavirmarboksil.

Baloksavirmarboksil er et pro-drug. Både baloksavirmarboksil og den aktive formen baloksavir var ikke betraktet som genotoksiske da de testet negativt i bakterielle reversmutasjonstester og i mikronukleustester med dyrkede mammalske celler. Og også siden baloksavirmarboksil var negativ i en *in vivo* mikronukleustest på gnagere.

Baloksavirmarboksil hadde ingen effekt på fertilitet når hunnrotter og hannrotter fikk orale doser som gir eksponering tilsvarende 5 ganger human eksponering basert på AUC_{0-24t} .

Baloksavirmarboksil forårsaket ikke misdannelser hos rotter eller kaniner.

Studien på embryoføtal utvikling der rotter fikk daglige doser med baloksavirmarboksil oralt fra gestasjonsdag 6 til 17, viste ingen tegn på maternell eller føtal toksisitet opptil den høyeste dosen som gir eksponering tilsvarende 5 ganger human eksponering basert på AUC_{0-24t} .

Et dosenivå hos kaniner som gir eksponering tilsvarende 14 ganger human eksponering basert på AUC_{0-24t} , ut fra maksimal anbefalt human dose, MHRD forårsaket maternell toksisitet som resulterte i spontanaborter og signifikant økt forekomst av foster med en skjelettforandring (costa cervicalis, halsribbein). Skjelettforandringen grodde inn i den tilstøtende halsvirvelen i løpet av vekstprosessen. Hos kaniner var det ingen bivirkninger av en dose som gir eksponering tilsvarende 6 ganger human eksponering basert på AUC_{0-24t} .

Pre- og postnatale studier med rotter viste ingen legemiddelrelaterte uheldige hendelser hos hunner og avkom opptil den høyeste dosen som gir eksponering tilsvarende 5 ganger human eksponering basert på AUC_{0-24t} .

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium (E 468)
Povidon (K 25) (E 1201)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)
Natriumstearyl fumarat

Filmdrasjering

Hypromellose (E 464)
Talkum (E 553b)
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Xofluza 20 mg og 40 mg filmdrasjerte tabletter
5 år.

Xofluza 80 mg filmdrasjerte tabletter
3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle temperaturbetingelser ved oppbevaring. Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning (OPA/aluminiumsfolie/PVC, forseget med aluminiumsfolie).

Pakningsstørrelser

Xofluza 20 mg filmdrasjerte tabletter
1 blister inneholder 2 filmdrasjerte tabletter

Xofluza 40 mg filmdrasjerte tabletter
1 blister inneholder 1 filmdrasjert tablett
1 blister inneholder 2 filmdrasjerte tabletter

Xofluza 80 mg filmdrasjerte tabletter
1 blister inneholder 1 filmdrasjert tablett

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. januar 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xofluza 2 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Mikstur, suspensjon inneholder 2 mg/ml med baloksavirmarboksil.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver 20 ml med mikstur, suspensjon inneholder 1,03 mmol (eller 23,6 mg) natrium og 700 mg maltitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat til mikstur, suspensjon.
Hvitt til lysegult granulat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av influensa

Xofluza er indisert for behandling av ukomplisert influensa hos pasienter 1 år og eldre.

Influensaprofylakse etter eksponering

Xofluza er indisert for influensaprofylakse etter eksponering for influensa hos personer 1 år og eldre.

Xofluza skal anvendes i henhold til offisielle retningslinjer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling av influensa

Én enkeltdose med baloksavirmarboksil tas så raskt som mulig innen 48 timer etter at symptomene oppstår.

Influensaprofylakse etter eksponering

Én enkeltdose med baloksavirmarboksil tas så raskt som mulig innen 48 timer etter tett kontakt med en person med kjent eller mistenkt influensa (se pkt. 5.1).

Voksne, ungdom, barn og spedbarn (≥ 1 år)

Anbefalt oral enkeltdose med baloksavirmarboksil er avhengig av kroppsvekt (se tabell 1).

Voksne, ungdom og barn som veier ≥ 20 kg og kan svelge tabletter kan i stedet få behandling med Xofluza tabletter med en dose på 40 mg eller 80 mg avhengig av pasientens kroppsvekt. Se preparatomtalen for Xofluza tabletter for doseringsinformasjon.

Tabell 1: Baloksavirmarboksil dosering etter pasientens vekt (≥ 1 -år)

Kroppsvekt	Anbefalt enkeltdose med mikstur, suspensjon	Volum med mikstur, suspensjon*
< 20 kg	2 mg per kg kroppsvekt	1 ml per kg kroppsvekt
≥ 20 kg - < 80 kg	40 mg	20 ml
≥ 80 kg	80 mg	40 ml**

* Volumet av mikstur, suspensjonen i flasken etter rekonstituering er 22 ml. Det nøyaktige volumet som skal administreres skal måles ved å bruke den orale sprøyten som er inkludert i esken, f.eks. 20 ml med mikstur, suspensjon gir den anbefalte enkeltdosen med 40 mg.

**Dosen krever 2 flasker Xofluza granulat til mikstur, suspensjon.

Det finnes ikke kliniske data for bruk av en gjentakende dose baloksavirmarboksil til behandling av ukomplisert influensa eller for profylakse etter eksponering i noen influensasesong.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke nødvendig å justere dosen (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A eller B). Sikkerhet og effekt av baloksavirmarboksil er ikke fastslått hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av baloksavirmarboksil hos barn i alderen < 1 år har ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelig.

Administrasjonsmåte

Til oral eller enteral bruk.

Xofluza kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2). Granulat til mikstur, suspensjon og ferdig mikstur, suspensjon skal ikke blandes med mat. Enhver blanding utenfor anbefalingene er helsepersonellens eller brukers ansvar.

Xofluza skal ikke tas sammen med produkter som inneholder polyvalente kationer, som laksativer, syrenøytraliserende midler, eller orale tilskudd som inneholder jern, sink, selen, kalsium eller magnesium (se pkt. 4.5).

Det er anbefalt at Xofluza granulat til mikstur, suspensjon rekonstitueres av helsepersonell før utlevering. Hvis pasienten eller omsorgspersonen rekonstituerer miksturen, suspensjonen må de få beskjed om å lese bruksanvisningen før tilberedning og administrering.

For instruksjoner om rekonstituering av Xofluza granulat før administrering, se pkt. 6.6.

Utseendet etter rekonstituering er en gråhvit, hvit til lys gul ugjennomsiktig suspensjon.

Anbefalt dose kan administreres via en enteral ernæringssonde. Sonden bør skylles med vann før og etter administrering av Xofluza. Følg bruksanvisningen for ernæringssonden for å administrere legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Natrium

Dette legemidlet inneholder 23,6 mg natrium per 20 ml mikstur, suspensjon. Dette tilsvarer 1,2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Maltitol

Dette legemidlet inneholder 700 mg maltitol per 20 ml mikstur, suspensjon. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på baloksavirmarboksil eller den aktive metabolitten baloksavir

Produkter som inneholder polyvalente kationer kan redusere plasmakonsentrasjonene av baloksavir. Xofluza bør ikke tas sammen med produkter som inneholder polyvalente kationer, som laksativer, syrenøytraliserende midler eller orale kosttilskudd som inneholder jern, sink, selen, kalsium eller magnesium.

Immunrespons på influensavirus

Det er ikke utført interaksjonsstudier med influensavaksiner og baloksavirmarboksil. I studier med naturlig ervervet og eksperimentell influensa, hemmet ikke behandling med Xofluza den humorale antistoffresponsen på influensainfeksjon.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av baloksavirmarboksil hos gravide kvinner.

Studier på dyr indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som en forholdsregler er det å foretrekke å unngå bruk av Xofluza under graviditet.

Amming

Det er ukjent om baloksavirmarboksil eller baloksavir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Baloksavirmarboksil og dens metabolitter skilles ut i melken til lakterende rotter.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Xofluza skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

I dyrestudier med baloksavirmarboksil er det ikke observert noen effekter på fertilitet hos hunner eller hanner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Xofluza har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Overfølsomhetsreaksjoner er observert etter markedsføring, det inkluderer rapporter om anafylaksi / anafylaktiske reaksjoner og mindre alvorlige former for overfølsomhetsreaksjoner, inkludert urticaria og angioødem. Av disse bivirkningene er det bare observert urticaria i kliniske studier med en estimert frekvenskategori "mindre vanlige".

Bivirkningstabell

De følgende bivirkningene er identifisert fra erfaring med baloksavirmarboksil etter markedsføring (tabell 2), basert på spontane tilfellerappporter og tilfeller fra ikke-intervensjons studieprogrammer. Bivirkningene er listet opp etter MedDRA organklasser. Følgende frekvenskategorier er brukt ved estimering av frekvenskategori for hver bivirkning: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Tabell 2. Bivirkninger fra erfaring etter markedsføring hos voksne, ungdom og pediatriske pasienter

Organklasser	Bivirkning (foretrukket begrep, MedDRA)	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaksi	Ikke kjent
	Anafylaktiske reaksjoner	Ikke kjent
	Overfølsomhet	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Urticaria*	Mindre vanlige
	Angioødem	Ikke kjent

*Frekvensen for urticaria er basert på data fra kliniske studier hos voksne og ungdom. De andre bivirkningene oppført ovenfor ble ikke rapportert i kliniske studier.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen for baloksavirmarboksil hos pediatriske pasienter (1 til < 12 år) ble bestemt fra data samlet inn fra behandlings- og profylaksestudier etter eksponering. Tabell 3 viser bivirkninger identifisert etter erfaring fra kliniske studier.

Anafylaktiske reaksjoner, anafylaksi, urtikaria og angioødem (hevelse i ansikt, øyelokk og lepper) er rapportert etter markedsføring i den pediatriske populasjonen (se tabell 2).

Tabell 3. Bivirkninger hos barn fra erfaring i kliniske studier

Organklasser	Bivirkning (foretrukket begrep, MedDRA)	Frekvens
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Vanlige
	Oppkast	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Vanlige

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Rapporter om overdoser med baloksavirmarboksil er mottatt fra kliniske studier og fra bruk etter markedsføring. I de fleste overdosetilfellene ble ingen bivirkninger rapportert. Dataene er utilstrekkelige til å fastslå hvilke symptomer som kan forventes etter en overdose.

Behandling

Det finnes intet kjent, spesifikt antidot for Xofluza. I tilfelle overdose bør standard støttende medisinsk behandling settes i gang basert på pasientens tegn og symptomer.

På grunn av høy proteinbinding i serum er det ikke sannsynlig at baloksavir kan fjernes i betydelig grad ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, andre antivirale midler.
ATC-kode: J05AX25.

Virkningsmekanisme

Baloksavirmarboksil er et prodrug som omdannes ved hydrolyse til baloksavir, den aktive formen som har effekt på influensa. Baloksavir virker på den «cap-dependent» endonukleasen (CEN), et enzym spesifikt for influensavirus i PA- («polymerase acidic») subenheten av det virale RNA polymerasekomplekset. Dette fører til hemmet transkripsjon av influensavirus-genomene og dermed hemmet replikasjon av influensavirus.

In vitro aktivitet

I en analyse av enzymhemming var baloksavirs IC₅₀-verdi, konsentrasjonen med 50 % hemming, 1,4-3,1 nmol/l for influensa A-virus og 4,5-8,9 nmol/l for influensa B-virus.

I en MDCK cellekultur-analyse var baloksavirs mediane EC₅₀-verdier, konsentrasjonene med 50 % effekt, 0,73 nmol/l (n=31, variasjon: 0,20-1,85 nmol/l) for subtype A/H1N1-stammer, 0,83 nmol/l (n=33, variasjon: 0,35-2,63 nmol/l) for subtype A/H3N2-stammer, og 5,97 nmol/l (n=30, variasjon: 2,67-14,23 nmol/l) for type B-stammer.

I en MDCK-cellebasert virustiter-reduksjonsanalyse var baloksavirs EC₉₀-verdier, konsentrasjonene med 90 % effekt, i området 0,46 til 0,98 nmol/l for subtype A/H1N1- og A/H3N2-virus, 0,80 til 3,16 nmol/l for fugleinfluenza subtype A/H5N1- og A/H7N9-virus, og 2,21 til 6,48 nmol/l for type B-virus.

Resistens

Virus som bærer PA/I38T/F/M/N/S-mutasjon selektert *in vitro* eller i kliniske studier viser redusert følsomhet for baloksavir med endringer i EC₅₀-verdier rangert fra 11 til 57 ganger for influensa A-virus og 2 til 8 ganger for influensa B-virus.

I de tre fase 3-studiene om behandling av ukomplisert influensa (se nedenfor) ble ingen resistens mot baloksavir påvist i baseline isolater. I de to studiene hos voksne og ungdom ble det påvist behandlingsmutasjoner PA/I38T/M/N hos 36/370 (9,7 %) og hos 15/290 (5,2 %) pasienter behandlet med baloksavirmarboksil, men det ble ikke påvist hos noen pasienter behandlet med placebo.

I fase 3-studien hos pediatriske pasienter, ble det påvist behandlingsmutasjoner PA/I38T/M/S hos 11 av 57 (19,3 %) influensainfiserte personer i baloksavirmarboksil-behandlingsgruppen.

I fase 3-studien av profylakse etter eksponering (se nedenfor), ble PA/I38T/M funnet hos 10 av 374 (2,7 %) personer som ble behandlet med baloksavirmarboksil. PA/I38-substitusjoner ble ikke påvist hos placebo-behandlede pasienter, med unntak av 2 personer som fikk baloksavirmarboksil som redningsmedisinering.

Baloksavir er aktiv *in vitro* mot influensavirus som anses som resistente mot neuraminidasehemmere, inkludert stammer med følgende mutasjoner: H274Y i A/H1N1, E119V og R292K i A/H3N2, R152K og D198E i type B-virus, H274Y i A/H5N1 og R292K i A/H7N9.

Kliniske studier

Behandling av ukomplisert influensa

Voksne og ungdom

Capstone 1 (1601T0831), var en fase 3, randomisert, dobbeltblindet, multisenterstudie gjennomført i Japan og USA for å evaluere effekt og sikkerhet av én enkelt oral tablett dose med baloksavirmarboksil sammenlignet med placebo og med oseltamivir hos friske voksne pasienter og ungdommer (i alderen ≥ 12 år til ≤ 64 år) med ukomplisert influensa. Pasientene ble randomisert til å få baloksavirmarboksil (pasienter som veide 40 kg til < 80 kg fikk 40 mg og pasienter som veide ≥ 80 kg fikk 80 mg), eller 75 mg oseltamivir to ganger daglig i 5 dager (kun hvis ≥ 20 år), eller placebo. Dosering var innen 48 timer etter første tegn på symptomer.

Totalt 1436 pasienter (118 var i alderen ≥ 12 år til ≤ 17 år) ble inkludert i 2016-2017 nordre halvkule influensasessongen. Den dominerende stammen av influensaviruset i denne studien var subtype A/H3 (84,8 % til 88,1 %), fulgt av type B (8,3 % til 9,0 %) og subtype A/H1N1pdm (0,5 % til 3,0 %). Det primære effektendepunktet var tid til lindring av symptomer (hoste, sår hals, hodepine, nesetetthet, feber eller frysninger, muskel- eller leddsmerter og fatigue) (TTAS). Baloksavirmarboksil viste en statistisk signifikant reduksjon i TTAS sammenlignet med placebo (tabell 4).

Tabell 4. Capstone 1: Tid til lindring av symptomer (baloksavirmarboksil vs. placebo), ITTI populasjon*

Tid til lindring av symptomer (Median [timer])			
Baloksavirmarboksil 40/80 mg (95 % KI) N = 455	Placebo (95 % KI) N = 230	Differanse mellom baloksavirmarboksil og placebo (95 % KI for differansen)	P-verdi
53,7 (49,5, 58,5)	80,2 (72,6, 87,1)	-26,5 (-35,8, -17,8)	< 0,0001

KI: Konfidensintervall

*ITTI: Intention-to-treat-infisert populasjon bestod av pasienter med en bekreftet influensadiagnose som fikk studielegemidlet. Bekreftelse på influensa var basert på resultatene av RT-PCR på dag 1.

Da baloksavirmarboksil-gruppen ble sammenlignet med oseltamivir-gruppen, var det ingen statistisk signifikant forskjell i TTAS (henholdsvis 53,5 timer og 53,8 timer).

Median (95 % KI) TTAS var 49,3 (44,0, 53,1) og 82,1 (69,5, 92,9) timer for pasienter som var symptomatiske i > 0 til ≤ 24 timer, og 66,2 (54,4, 74,7) og 79,4 (69,0, 91,1) timer for pasienter som var symptomatiske i > 24 til ≤ 48 timer for henholdsvis baloksavirmarboksil og placebo.

Median tid til opphør av feber hos pasienter behandlet med baloksavirmarboksil var 24,5 timer (95 % KI: 22,6, 26,6) sammenlignet med 42,0 timer (95 % KI: 37,4, 44,6) hos de som fikk placebo. Det ble ikke funnet noen forskjell i varighet av feber i baloksavirmarboksil-gruppen sammenlignet med oseltamivir-gruppen.

Capstone 2 (1602T0832), var en fase 3, randomisert, dobbeltblindet, multisenterstudie for å evaluere effekt og sikkerhet av én enkelt oral tablett dose med baloksavirmarboksil sammenlignet med placebo og med oseltamivir hos voksne pasienter og ungdommer (i alderen ≥ 12 år) med ukomplisert influensa som hadde minst én vertsfaktor som disponerte for utvikling av komplikasjoner. Pasientene ble randomisert til å få en enkelt oral dose av baloksavirmarboksil (i henhold til vekt som i Capstone 1), eller 75 mg oseltamivir to ganger daglig i 5 dager, eller placebo. Dosering var innen 48 timer etter første tegn på symptomer.

Av totalt 2184 pasienter var 59 i alderen ≥ 12 til ≤ 17 år, 446 i alderen ≥ 65 til ≤ 74 år, 142 i alderen ≥ 75 til ≤ 84 år og 14 i alderen ≥ 85 år. Influenzavirusene i denne studien var hovedsakelig subtype A/H3 (46,9 % til 48,8 %) og influensa B (38,3 % til 43,5 %). Det primære effektendepunktet var tid til bedring av influensasymptomer (hoste, sår hals, hodepine, nesetetthet, feber eller frysninger, muskel- eller leddsmerter og fatigue) (TTIS). Baloksavirmarboksil viste en statistisk signifikant reduksjon i TTIS sammenlignet med placebo (tabell 5).

Tabell 5. Capstone 2: Tid til lindring av influensasymptomer (baloksavirmarboksil vs. placebo), ITTI populasjon

Tid til lindring av influensasymptomer (Median [timer])			
Baloksavirmarboksil 40/80 mg (95 % KI) N = 385	Placebo (95 % KI) N = 385	Differanse mellom baloksavirmarboksil og placebo (95 % KI for differansen)	P-verdi
73,2 (67,5, 85,1)	102,3 (92,7, 113,1)	-29,1 (-42,8, -14,6)	< 0,0001

Da baloksavirmarboksil-gruppen ble sammenlignet med oseltamivir-gruppen, var det ingen statistisk signifikant differanse i TTIS (henholdsvis 73,2 timer og 81,0 timer).

Median (95 % KI) TTIS var 68,6 (62,4, 78,8) og 99,1 (79,1, 112,6) timer for pasienter som var symptomatiske i > 0 til ≤ 24 timer og 79,4 (67,9, 96,3) og 106,7 (92,7, 125,4) timer for pasienter som var symptomatiske i > 24 til ≤ 48 timer for henholdsvis baloksavirmarboksil og placebo.

Hos pasienter smittet med type A/H3 virus, var median TTIS kortere i baloksavirmarboksil-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen, men ikke sammenlignet med oseltamivir-gruppen (se tabell 5). I undergruppen av pasienter smittet med type B-virus, var median TTIS kortere i baloksavirmarboksil-gruppen sammenlignet med både placebo- og oseltamivir-gruppen (se tabell 6).

Tabell 6. Tid til lindring av symptomer etter subtype av influensavirus, ITTI populasjon

Tid til lindring av symptomer (timer) Median [95 % KI]			
Virus	Baloksavirmarboksil	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

Median tid til opphør av feber var 30,8 timer (95 % KI: 28,2, 35,4) i baloksavirmarboksil-gruppen sammenlignet med 50,7 timer (95 % KI: 44,6, 58,8) i placebo-gruppen. Det ble ikke observert noen klare forskjeller mellom baloksavirmarboksil-gruppen og oseltamivir-gruppen.

Den totale forekomsten av influensarelaterte komplikasjoner (død, sykehusinnleggelse, sinusitt, mellomørebetennelse, bronkitt og/eller lungebetennelse) var 2,8 % (11/388 pasienter) i baloksavirmarboksil-gruppen sammenlignet med 10,4 % (40/386 pasienter) i placebo-gruppen. Den lavere totale forekomsten av influensarelaterte komplikasjoner i baloksavirmarboksil-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen var i hovedsak på grunn av lavere forekomst av bronkitt (henholdsvis 1,8 % vs. 6,0 %) og sinusitt (henholdsvis 0,3 % vs. 2,1 %).

Pediatrike pasienter (1 - < 12-års alder)

Ministone-2 (CP40563) var en randomisert, dobbeltblindet, multisenter, aktivt kontrollert studie, designet for å evaluere sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av én enkelt oral dose av granulat til mikstur, suspensjon med baloksavirmarboksil sammenlignet med oseltamivir hos ellers friske pediatrike pasienter (i alderen 1 til < 12 år) med influensalignende symptomer.

Totalt 173 pasienter ble randomisert i forholdet 2:1 for å få én enkelt oral dose med baloksavirmarboksil basert på kroppsvekt (2 mg/kg for pasienter som veier < 20 kg eller 40 mg for pasienter som veier ≥ 20 kg) eller oseltamivir (dose basert på kroppsvekt) i 5 dager. Pasienter kan få paracetamol etter behov. Pasienter med vertsfaktorer som predisponerer for utvikling av komplikasjoner (14 % (25/173)) ble inkludert i studien. Influensavirusstammene i denne studien var hovedsakelig subtype A/H3. Det primære målet var å sammenligne sikkerheten ved én enkelt oral dose med baloksavirmarboksil med oseltamivir gitt to ganger daglig i 5 dager. Et sekundærmål var å sammenligne effekt av baloksavirmarboksil med oseltamivir basert på effektendepunkter inkludert tid til bedring av tegn og symptomer på influensa (hoste og symptomer fra nese, tid til tilbakekomst av normal helse og aktivitet, og varighet av feber).

Tid til lindring av tegn og symptomer på influensa var sammenlignbart mellom baloksavirmarboksil-gruppen (median 138,1 timer [95 % KI: 116,6, 163,2]) og oseltamivir-gruppen (median 150 timer [95 % KI: 115,0, 165,7]). Se tabell 7.

Tabell 7: Tid til lindring av tegn og symptomer på influensa, ITTI populasjon

Tid til lindring av symptomer (Median [timer])	
Baloksavirmarboksil (95 % KI) N = 80	Oseltamivir (95 % KI) N = 43
138,1 (116,6, 163,2)	150,0 (115,0, 165,7)

Median varighet av feber var sammenlignbart mellom baloksavirmarboksil-gruppen (41,2 timer [95 % KI: 24,5, 45,7]) og oseltamivir-gruppen (46,8 timer [95 % KI: 30,0, 53,5]).

Den totale forekomsten av influensarelaterte komplikasjoner (død, sykehusinnleggelse, lungebetennelse, bronkitt, bihulebetennelse, mellomørebetennelse, encefalitt/encefalopati, feberkramper, myositt) var 7,4 % (6/81 pasienter) i baloksavirmarboksil-gruppen og 7 % (3/43 pasienter) i oseltamivir-gruppen. Forekomsten av mellomørebetennelse var 3,7 % (3/81 pasienter) i baloksavirmarboksil-gruppen og 4,7 % (2/43 pasienter) i oseltamivir-gruppen. Bihulebetennelse, lungebetennelse og bronkitt forekom hos én pasient hver i baloksavirmarboksil-gruppen og feberkramper oppstod hos én pasient i oseltamivir-gruppen.

Influensaproylakse etter eksponering

Studie 1719T0834 var en fase 3, randomisert, dobbeltblindet, multisenterstudie gjennomført med 749 deltakere i Japan for å evaluere effekten og sikkerheten av én enkelt oral tablett dose eller én enkelt dose med baloksavirmarboksil granulat sammenlignet med placebo for influensaproylakse etter eksponering. Deltakerne var i samme husstand som influensasmittede indeks pasienter.

Det var 607 deltakere > 12 år og 142 deltakere 1 til < 12 år som fikk enten baloksavirmarboksil dosert ut fra vekt, som i behandlingsstudiene, eller placebo. Majoriteten av deltakerne (73,0 %) i gruppen med indeks pasienter var inkludert innen 24 timer etter at symptomer oppstod. Influenzavirusstammene som indeks pasientene var smittet med var hovedsakelig subtype A/H3 (48,6 %) og subtype A/H1N1pdm (47,5 %), fulgt av influensa B (0,7 %).

Det primære effektendepunktet var andelen av husstandsmedlemmene som ble smittet med influenzavirus og som fikk feber og minst ett respiratorisk symptom i perioden fra dag 1 til dag 10.

Det var en statistisk signifikant reduksjon av andelen deltakere med laboratoriebekreftet klinisk influensa fra 13,6 % i placebo-gruppen til 1,9 % i baloksavirmarboksil-gruppen (se tabell 8).

Tabell 8. Andel av deltakere med influensavirus, feber og minst ett respiratorisk symptom (baloksavirmarboksil vs. placebo)

Andel av deltakere med influensavirus, feber og minst ett respiratorisk symptom (%), mITT* populasjon			
Baloksavirmarboksil (95 % KI)	Placebo (95 % KI)	Justert risikoratio (95 % KI)	P-verdi
N = 374 1,9 (0,8, 3,8)	N = 375 13,6 (10,3, 17,5)	0,14 (0,06, 0,30)	< 0,0001
Andel av deltakere > 12 år med influensavirus, feber, og minst ett respiratorisk symptom (%)			
N = 303 1,3 (0,4, 3,3)	N = 304 13,2 (9,6, 17,5)	0,10 (0,04, 0,28)	< 0,0001
Andel av deltakere < 12 år med influensavirus, feber, og minst ett respiratorisk symptom (%)			
N = 71 4,2 (0,9, 11,9)	N = 71 15,5 (8, 26)	0,27 (0,08, 0,90)	0,0339

* mITT: modifisert intention-to-treat. mITT-populasjonen inkluderte alle randomiserte personer som fikk studielegemidlet og hadde post-baseline effektdata tilgjengelig blant husstandsmedlemmer av influensainfiserte indekspasienter. mITT-populasjonen ble analysert som randomisert

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xofluza i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av influensa og influensaproylakse (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering gjennomgår baloksavirmarboksil en omfattende omdanning til den aktive metabolitten baloksavir. Plasmakonsentrasjonen til baloksavirmarboksil er veldig lav eller under målbar grense (< 0,100 nanog/ml).

Etter én enkelt oral administrasjon av 80 mg baloksavirmarboksil i fastende tilstand tar det omtrent 4 timer før maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) blir nådd. Den absolutte biotilgjengeligheten til baloksavir etter oral dose med baloksavirmarboksil har ikke blitt fastslått.

Effekt av mat

Det ble utført en studie på mat-effekt der baloksavirmarboksil ble administrert til friske frivillige i fastende tilstand og sammen med et måltid (omtrent 400 til 500 kcal inkludert 150 kcal fra fett). Denne studien indikerte at baloksavirs C_{max} og AUC ble redusert med henholdsvis 48 % og 36 % når pasienten hadde mat i magen. T_{max} var uendret ved tilstedeværelse av mat. Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i effekt når baloksavir ble tatt med eller uten mat.

Distribusjon

I en *in vitro* studie var baloksavirs binding til humane serumproteiner, i hovedsak albumin, på 92,9 % til 93,9 %. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet til baloksavir under den terminale eliminasjonsfasen (V_z/F) etter én enkelt oral administrasjon av baloksavirmarboksil er omtrent 1180 liter hos kaukasiske personer og 647 liter hos japanere.

Biotransformasjon

Baloksavir blir primært metabolisert av UGT1A3 for å danne et glukuronid med et mindre bidrag fra CYP3A4 for å danne sulfoksid.

Medikamentelle interaksjonsstudier

Basert på *in vitro* og *in vivo* medikamentelle interaksjons (DDI)-studier, forventes det ikke at baloksavirmarboksil og baloksavir hemmer isozymer av CYP- eller UGT-familieene eller forårsaker relevant induksjon av CYP-enzymmer.

Basert på *in vitro* transportprotein-studier og *in vivo* DDI-studier, forventes ingen relevant farmakokinetisk interaksjon mellom baloksavirmarboksil eller baloksavir og legemidler som er substrater for følgende transportproteiner: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2K.

Ekskresjon

Etter én enkelt oral administrasjon av 40 mg [^{14}C]-merket baloksavirmarboksil, var andelen av den totale radioaktiviteten som ble utskilt i avføring 80,1 % av den administrerte dosen. Andelen som ble utskilt i urin var 14,7 % (3,3 % og 48,7 % av den administrerte dosen var utskilt som baloksavir i henholdsvis urin og avføring).

Eliminasjon

Den tilsynelatende halveringstida ($t_{1/2,z}$) til baloksavir etter én enkelt oral administrasjon av baloksavirmarboksil er 79,1, 50,3 og 29,4 timer hos kaukasiske personer, henholdsvis voksne, ungdom og barn.

Linearitet/ikke-linearitet

Etter én enkelt oral administrasjon av baloksavirmarboksil, utviste baloksavir lineær farmakokinetikk i doseområdet 6 mg til 80 mg.

Spesielle populasjoner

Kroppsvekt

Kroppsvekt er et signifikant kovariat for farmakokinetikken til baloksavir basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen. Doseringsanbefalinger for baloksavirmarboksil er basert på kroppsvekt hos både voksne og pediatriske pasienter (se pkt. 4.2).

Kjønn

En populasjonsfarmakokinetisk analyse identifiserte ingen klinisk betydningsfull effekt av kjønn på farmakokinetikken til baloksavir. Det er ikke nødvendig å justere dosen basert på kjønn.

Etnisitet

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse er etnisitet et kovariat i forhold til oral clearance (CL/F) av baloksavir i tillegg til kroppsvekt. Imidlertid er det ikke nødvendig å justere dosen av baloksavirmarboksil ut fra etnisitet.

Alder

Alder ble ikke identifisert som et relevant kovariat i forhold til farmakokinetikken til baloksavir i en populasjonsfarmakokinetisk analyse med baloksavir-plasmakonsentrasjoner fra kliniske studier hos personer i alderen 1 til 64 år.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske data for baloksavir samlet inn hos pasienter i alderen 1 til < 12 år viser at det kroppsvektjusterte doseringsregimet (2 mg/kg inntil 20 kg og 40 mg for ≥ 20 kg) gir tilsvarende baloksavireksponering på tvers av kroppsvektkategoriene i den pediatriske populasjonen, samt tilsvarende eksponering for voksne og ungdom som får en dose med 40 mg baloksavirmarboksil. Farmakokinetikken til baloksavir hos pediatriske pasienter under 1 års alder har ikke blitt fastslått.

Eldre

Farmakokinetiske data samlet fra 181 pasienter ≥ 65 år viser at eksponeringen for baloksavir i plasma er tilsvarende som for pasienter i alderen ≥ 12 til 64 år.

Nedsatt leverfunksjon

Det har ikke blitt observert noen klinisk betydningsfulle forskjeller i farmakokinetikken til baloksavir hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) sammenlignet med friske kontroller med normal leverfunksjon.

Farmakokinetikken hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt undersøkt (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke blitt undersøkt hvilke effekter nedsatt nyrefunksjon har på farmakokinetikken til baloksavirmarboksil eller baloksavir. Det er ikke forventet at nedsatt nyrefunksjon endrer eliminasjonen av baloksavirmarboksil eller baloksavir.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, akutt toksisitet og toksisitetstester ved gjentatt dosering.

Forlengelse av PT og APTT ble observert hos rotter ved eksponering som minimum var lik eksponering for mennesker basert på AUC_{0-24t} under spesifikke eksperimentelle forhold, dvs. når de var fastende og når maten enten var autoklavert eller bestrålt, noe som resulterte i vitamin K-begrensende/mangelfulle forhold. Disse effektene ble ikke observert i apestudier med opptil 4 ukers varighet ved den høyeste testede dosen tilsvarende 8 ganger menneskelig eksponering basert på AUC_{0-24t} . De vurderes å være av begrenset klinisk relevans.

Karsinogenitetsstudier har ikke blitt utført med baloksavirmarboksil.

Baloksavirmarboksil er et prodrug. Både baloksavirmarboksil og den aktive formen baloksavir var ikke betraktet som genotoksiske da de testet negativt i bakterielle reversmutasjonstester og i mikronukleustester med dyrkede mammalske celler. Og også siden baloksavirmarboksil var negativ i en *in vivo* mikronukleustest på gnagere.

Baloksavirmarboksil hadde ingen effekt på fertilitet når hunnrotter og hannrotter fikk orale doser som gir eksponering tilsvarende 5 ganger human eksponering basert på AUC_{0-24t} .

Baloksavirmarboksil forårsaket ikke misdannelser hos rotter eller kaniner.

Studien på embryoføtal utvikling der rotter fikk daglige doser med baloksavirmarboksil oralt fra gestasjonsdag 6 til 17, viste ingen tegn på maternell eller føtal toksisitet opptil den høyeste dosen som gir eksponering tilsvarende 5 ganger human eksponering basert på AUC_{0-24t} .

Et dosenivå hos kaniner som gir eksponering tilsvarende 14 ganger human eksponering basert på AUC_{0-24t} ut fra maksimal anbefalt human dose, MHRD, forårsaket maternell toksisitet som resulterte i spontanaborter og signifikant økt forekomst av foster med en skjelettforandring (costa cervicalis, halsribbein). Skjelettforandringen grodde inn i den tilstøtende halsvirvelen i løpet av vekstprosessen. Hos kaniner var det ingen bivirkninger av en dose som gir eksponering tilsvarende 6 ganger human eksponering basert på AUC_{0-24t} .

Pre- og postnatale studier med rotter viste ingen legemiddelrelaterte uheldige hendelser hos hunner og avkom opptil den høyeste dosen som gir eksponering tilsvarende 5 ganger human eksponering basert på AUC_{0-24t} .

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Silikondioksid, kolloidal (E 551)
Hypromellose (E 464)
Maltitol (E 965)
Mannitol (E 421)
Povidon (K 25) (E 1201)
Natriumklorid
Jordbærsmak (inkludert propylenglykol)
Sukralose (E 955)
Talkum (E 553b)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

Brukes innen 10 timer etter rekonstituering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Før rekonstituering: Dette legemidlet krever ingen spesielle temperaturbetingelser ved oppbevaring. Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Etter rekonstituering: Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ravgul type III glassflaske med forsegling og barnesikret skrukork.

Hver eske inneholder: 1 flaske, 1 «trykk-inn» flaskeadapter, 1 målebeger, en 3 ml oral sprøyte med oransje stempel og en 10 ml oral sprøyte med transparent stempel.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Flasken skal ikke ristes.
Unngå kontakt med huden.

Det er anbefalt at Xofluza granulat til mikstur, suspensjon rekonstitueres av helsepersonell før administrering. Om nødvendig kan også pasienten eller omsorgspersonen rekonstituere miksturen, suspensjonen.

Dersom pasienten eller omsorgspersonen tilbereder miksturen, suspensjonen må de få beskjed om å lese instruksjonene om bruk før de tilbereder og administrerer legemidlet.

Xofluza granulat til mikstur, suspensjon bør tas umiddelbart eller innen 10 timer etter rekonstituering. Kast suspensjonen hvis den ikke er brukt innen 10 timer etter rekonstituering.

Tilberedning av mikstur, suspensjon

- 1 Dunk forsiktig på bunnen av glassflasken for å løsne granulatet.
- 2 Tilsett oppmålt 20 ml drikkevann til Xofluza granulatet.
- 3 Bland forsiktig suspensjonen for å forsikre at granulatet er jevnt suspendert.
- 4 Ikke riss flasken.
- 5 Skriv «Kast etter»-tidspunkt (10 timer fra rekonstituering) på flaskeetiketten.
- 6 Indiker volum av mikstur, suspensjon (2 mg/ml) som skal trekkes opp, basert på kroppsvekt (se tabell 1).

Utseendet etter rekonstituering er en gråhvit, hvit til lys gul ugjennomsiktig suspensjon.

Les bruksanvisningen som følger med esken for alle detaljer om tilberedning og administrering av Xofluza granulat til mikstur, suspensjon.

Sjekk produsentens instruksjoner for størrelsen og dimensjonene til den enterale ernæringssonden,

For administrering gjennom enterale ernæringssonde, trekk opp suspensjon med en enteral sprøyte. Skyll med 1 ml vann før og etter enteral administrering.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/20/1500/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. januar 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xofluza 20 mg filmdrasjerte tabletter
baloksavirmarboksil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg baloksavirmarboksil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til oral bruk
Ta begge tablettene som én enkeltdose

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/20/1500/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Xofluza 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xofluza 20 mg filmdrasjerte tabletter
baloksavirmarboksil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Roche Registration GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xofluza 40 mg filmdrasjerte tabletter
baloksavirmarboksil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg baloksavirmarboksil

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til oral bruk
Ta begge tablettene som én enkeltdose

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/20/1500/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Xofluza 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xofluza 40 mg filmdrasjerte tabletter
baloksavirmarboksil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg baloksavirmarboksil

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 tablett, filmdrasjert

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1500/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Xofluza 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xofluza 40 mg filmdrasjerte tabletter

baloksavirmarboksil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Roche Registration GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xofluza 80 mg filmdrasjerte tabletter
baloksavirmarboksil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 80 mg baloksavirmarboksil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 tablett, filmdrasjert

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1500/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Xofluza 80 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xofluza 80 mg filmdrasjerte tabletter
baloksavirmarboksil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Roche Registration GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER , DONASJONS- OG PRODUKTKODER
--

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xofluza 2 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon
baloksavirmarboksil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

1 flaske inneholder 40 mg baloksavirmarboksil.
Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 2 mg baloksavirmarboksil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også natrium og maltitol (E 965)
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Granulat til mikstur, suspensjon
1 flaske

Inneholder også: 1 målebeger, 1 “trykk-inn» flaskeadapter, 2 sprøyter til bruk i munnen (3 ml og 10 ml).

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til oral eller enteral bruk etter tilberedning

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN
--

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER
--

Unngå kontakt med huden.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Etter tilberedning: Skal ikke ristes. Oppbevares ved høyst 30 °C og brukes innen 10 timer.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Kast suspensjonen dersom den ikke brukes innen 10 timer etter tilberedning.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/20/1500/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xofluza 2 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**FLASKEETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xofluza 2 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon
baloksavirmarboksil

2. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til oral eller enteral bruk etter tilberedning

3. UTLØPSDATO

EXP
Kast etter (tt:mm)

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER
--

Inneholder 40 mg baloksavirmarboksil

6. ANNET

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet

Etter tilberedning: Skal ikke ristes. Oppbevares ved høyst 30 °C og brukes innen 10 timer.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Xofluza 20 mg filmdrasjerte tabletter

Xofluza 40 mg filmdrasjerte tabletter

baloksavirmarboksil

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xofluza er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xofluza
3. Hvordan du bruker Xofluza
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xofluza
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xofluza er og hva det brukes mot

Hva Xofluza er

Xofluza inneholder baloksavirmarboksil. Dette er en type antiviralt legemiddel som kalles «cap-dependent» endonukleasehemmer.

Xofluza brukes til å behandle og forebygge influensa. Dette legemidlet hindrer influensaviruset i å spre seg i kroppen – og hjelper med å korte ned tiden til bedring fra influensasymptomene.

Hva Xofluza brukes mot

- Xofluza brukes til å behandle influensa hos pasienter 1 år og eldre som har hatt influensasymptomer i mindre enn 48 timer.
- Xofluza brukes til å forebygge influensa hos personer 1 år og eldre som har vært i nærkontakt med noen som er bekreftet eller mistenkt for å ha influensa.

2. Hva du må vite før du bruker Xofluza

Bruk ikke Xofluza:

- dersom du er allergisk overfor baloksavirmarboksil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Xofluza.

Spedbarn og barn

Ikke gi dette legemidlet til barn under 1 år. Grunnen til dette er at det ikke er kjent hvilke effekter Xofluza har hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Xofluza

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ikke ta Xofluza sammen med:

- midler mot forstoppelse, syrenøytraliserende midler (antacida) eller kosttilskudd som inneholder jern, sink, selen, kalsium eller magnesium.

Legemidlene som er listet opp over kan nedsette effekten av Xofluza.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Som en forsiktighetsregel anbefales det å unngå bruk av Xofluza under graviditet og amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Xofluza påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Xofluza inneholder laktose

Xofluza inneholder laktose (en type sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Xofluza inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Xofluza

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som lege eller apotek har fortalt deg. Snakk med lege eller apotek hvis du er usikker.

Når du skal ta Xofluza

For å behandle influensa, ta Xofluza som én enkeltdose så raskt som mulig innen 48 timer etter at influensasymptomene startet.

For å forebygge influensa, ta Xofluza som én enkeltdose så raskt som mulig innen 48 timer etter kontakt med en smittet person.

Hvor mye Xofluza du skal ta

Dosen med Xofluza er avhengig av vekten din. Lege eller apotek vil fortelle deg hvor mye du skal ta.

Vekten din	Dose med Xofluza
< 20 kg	Se pakningsvedlegget for Xofluza granulat til mikstur, suspensjon
≥ 20 kg - < 80 kg	Enkeltdose med 40 mg tatt som - 2 x 20 mg tabletter
80 kg eller mer	Enkeltdose med 80 mg tatt som - 2 x 40 mg tabletter

Xofluza kan tas med eller uten mat. Alle tablettene svelges med vann.

Dersom du tar for mye av Xofluza

Snakk med lege eller farmasøyt for å få råd hvis du har kommet til å ta for mye av dette legemidlet.

Dersom du har glemt å ta Xofluza

Dersom du har glemt å ta noe av eller hele dosen, ta den så raskt som mulig.

For behandling av influensa, bør Xofluza tas innen 48 timer etter at influensasymptomene startet.

For forebygging av influensa, bør Xofluza tas innen 48 timer etter tett kontakt med en person med kjent eller mistenkt influensa.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Voksne, ungdom og barn

Oppsøk lege øyeblikkelig hvis du får noen av de følgende alvorlige bivirkningene:

- Alvorlig allergisk reaksjon (anafylaksi), med tegn som hevelse i ansikt eller hud, kløende utslett, lavt blodtrykk og pustevansker.

Hyppigheten av disse bivirkningene kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data.

Andre mulige bivirkninger:

Følgende bivirkning er **sjelden** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Kløende utslett

Barn (1 til < 12 år)

Følgende bivirkninger er **vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Diaré, utslett og oppkast

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xofluza

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterbrettet og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ikke lagring under noen spesielle temperaturbetingelser.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xofluza

- Virkestoff er baloksavirmarboksil.
- Hver 20 mg filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg baloksavirmarboksil.
Hver 40 mg filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg baloksavirmarboksil.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat (se avsnitt 2 'Xofluza inneholder laktose'), krysskarmellosenatrium ((E 468), (se avsnitt 2 'Xofluza inneholder natrium')), povidon (K 25) (E 1201), mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460) og natriumstearylfulmarat i tablettkjernen, og hypromellose (E 464), talkum (E 553b) og titandioksid (E 171) i filmdrasjeringen.

Hvordan Xofluza ser ut og innholdet i pakningen

Xofluza 20 mg tabletter er hvite til lyse gule, avlange, filmdrasjerte tabletter preget med “ 772” på den ene siden og “20” på den andre siden.

Xofluza 20 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelige i blisterpakninger med 2 tabletter.

Xofluza 40 mg tabletter er hvite til lyse gule, avlange, filmdrasjerte tabletter preget med “BXM40” på den ene siden.

Xofluza 40 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelige i blisterpakninger med 2 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(Se Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88.

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Xofluza 40 mg filmdrasjerte tabletter

Xofluza 80 mg filmdrasjerte tabletter

baloksavirmarboksil

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xofluza er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xofluza
3. Hvordan du bruker Xofluza
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xofluza
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xofluza er og hva det brukes mot

Hva Xofluza er

Xofluza inneholder baloksavirmarboksil. Dette er en type antiviralt legemiddel som kalles «cap-dependent» endonukleasehemmer.

Xofluza brukes til å behandle og forebygge influensa. Dette legemidlet hindrer influensaviruset i å spre seg i kroppen – og hjelper med å korte ned tiden til bedring fra influensasyntomene.

Hva Xofluza brukes mot

- Xofluza brukes til å behandle influensa hos pasienter 1 -år og eldre som har hatt influensasyntomer i mindre enn 48 timer.
- Xofluza brukes til å forebygge influensa hos personer 1 år og eldre som har vært i nærkontakt med noen som er bekreftet eller mistenkt for å ha influensa.

2. Hva du må vite før du bruker Xofluza

Bruk ikke Xofluza:

- dersom du er allergisk overfor baloksavirmarboksil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Xofluza.

Spedbarn og barn

Ikke gi dette legemidlet til barn under 1 år. Grunnen til dette er at det ikke er kjent hvilke effekter Xofluza har hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Xofluza

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ikke ta Xofluza sammen med:

- midler mot forstoppelse, syrenøytraliserende midler (antacida) eller kosttilskudd som inneholder jern, sink, selen, kalsium eller magnesium.

Legemidlene som er listet opp over kan nedsette effekten av Xofluza.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Som en forsiktighetsregel anbefales det å unngå bruk av Xofluza under graviditet og amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Xofluza påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Xofluza inneholder laktose

Xofluza inneholder laktose (en type sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Xofluza inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Xofluza

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som lege eller apotek har fortalt deg. Snakk med lege eller apotek hvis du er usikker.

Når du skal ta Xofluza

For å behandle influensa, ta Xofluza som én enkeltdose så raskt som mulig innen 48 timer etter at influensasymptomene startet.

For å forebygge influensa, ta Xofluza som én enkeltdose så raskt som mulig innen 48 timer etter kontakt med en smittet person.

Hvor mye Xofluza du skal ta

Dosen med Xofluza er avhengig av vekten din. Lege eller apotek vil fortelle deg hvor mye du skal ta.

Vekten din	Dose med Xofluza
< 20 kg	Se pakningsvedlegget for Xofluza granulat til mikstur, suspensjon
≥ 20 kg - < 80 kg	Enkeltdose med 40 mg tatt som - 1 x 40 mg tablett
80 kg eller mer	Enkeltdose med 80 mg tatt som - 1 x 80 mg tablett

Xofluza kan tas med eller uten mat. Tabletten svelges med vann.

Dersom du tar for mye av Xofluza

Snakk med lege eller farmasøyt for å få råd hvis du har kommet til å ta for mye av dette legemidlet.

Dersom du har glemt å ta Xofluza

Dersom du har glemt å ta dosen, ta den så raskt som mulig.

For behandling av influensa, bør Xofluza tas innen 48 timer etter at influensasymptomene startet.

For forebygging av influensa, bør Xofluza tas innen 48 timer etter tett kontakt med en person med kjent eller mistenkt influensa.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Voksne, ungdom og barn

Oppsøk lege øyeblikkelig hvis du får noen av de følgende alvorlige bivirkningene:

- Alvorlig allergisk reaksjon (anafylaksi), med tegn som hevelse i ansikt eller hud, kløende utslett, lavt blodtrykk og pustevansker.

Hyppigheten av disse bivirkningene kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data.

Andre mulige bivirkninger:

Følgende bivirkning er **sjelden** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Kløende utslett

Barn (1 til < 12 år)

Følgende bivirkninger er **vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Diaré, utslett og oppkast

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xofluza

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterbrettet og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ikke lagring under noen spesielle temperaturbetingelser.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xofluza

- Virkestoff er baloksavirmarboksil.
- Hver 40 mg filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg baloksavirmarboksil. Hver 80 mg filmdrasjerte tablett inneholder 80 mg baloksavirmarboksil.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat (se avsnitt 2 'Xofluza inneholder laktose'), krysskarmellosenatrium ((E 468) (se avsnitt 2 'Xofluza inneholder natrium')), povidon (K 25) (E 1201), mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460), og natriumstearyl fumarat i tablettkjernen, og hypromellose (E 464), talkum (E 553b) og titandioksid (E 171) i filmdrasjeringen.

Hvordan Xofluza ser ut og innholdet i pakningen

Xofluza 40 mg tabletter er hvite til lyse gule, avlange, filmdrasjerte tabletter preget med "BXM40" på den ene siden.

Xofluza 40 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelige i blisterpakninger med 1 tablett.

Xofluza 80 mg tabletter er hvite til lyse gule, avlange, filmdrasjerte tabletter preget med "BXM80" på den ene siden.

Xofluza 80 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelige i blisterpakninger med 1 tablett.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(Se Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Xofluza 2 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon baloksavirmarboksil

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Informasjonen i dette pakningsvedlegget er ment til deg eller personen du har omsorg for, men i pakningsvedlegget brukes begrepet «du».
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xofluza er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xofluza
3. Hvordan du bruker Xofluza
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xofluza
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xofluza er og hva det brukes mot

Hva Xofluza er

Xofluza inneholder baloksavirmarboksil. Dette er en type antiviralt legemiddel som kalles «cap-dependent» endonukleasehemmer.

Xofluza brukes til å behandle og forebygge influensa. Dette legemidlet hindrer influensaviruset i å spre seg i kroppen og hjelper med å korte ned tiden til bedring fra influensasyntomene.

Hva Xofluza brukes mot

- Xofluza brukes til å behandle influensa hos pasienter 1 år og eldre som har hatt influensasyntomer i mindre enn 48 timer.
- Xofluza brukes til å forebygge influensa hos personer 1 år og eldre som har vært i nærkontakt med noen som er bekreftet eller mistenkt for å ha influensa.

2. Hva du må vite før du bruker Xofluza

Bruk ikke Xofluza dersom:

- du er allergisk overfor baloksavirmarboksil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Xofluza.

Spedbarn og barn

Ikke gi dette legemidlet til barn under 1 år. Grunnen til dette er at det ikke er kjent hvilke effekter Xofluza har hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Xofluza

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ikke ta Xofluza sammen med:

- midler mot forstoppelse, syrenøytraliserende midler (antacida) eller kosttilskudd som inneholder jern, sink, selen, kalsium eller magnesium.

Legemidlene som er listet opp over kan nedsette effekten av Xofluza.

Graviditet og amming

Dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid anbefales det å unngå bruk av Xofluza som en forsiktighetsregel. Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Xofluza påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Xofluza inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 23,6 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver 20 ml av mikstur. Dette tilsvarer 1,2 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten.

Xofluza inneholder maltitol

Dette legemidlet inneholder 700 mg maltitol i hver 20 ml av mikstur. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Xofluza

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som lege eller apotek har fortalt deg. Snakk med lege eller apotek hvis du er usikker.

Unngå kontakt med hud.

Når du skal bruke Xofluza

For å behandle influensa, ta Xofluza som én enkeltdose så raskt som mulig innen 48 timer etter at influensasyntomene startet.

For å forebygge influensa, ta Xofluza som én enkeltdose så raskt som mulig innen 48 timer etter kontakt med en smittet person.

Hvor mye Xofluza du skal ta

Dosen med Xofluza er avhengig av vekten din. Lege eller apotek vil fortelle deg hvor mye du skal ta.

Pasientens kroppsvekt	Volum av mikstur, suspensjon etter tilberedning
Opptil 20 kg	1 ml per kg (kroppsvekt)
20 kg til < 80 kg	20 ml (fra én flaske)
80 kg eller mer	40 ml (fra to flasker)

Xofluza kan tas med eller uten mat (dvs. enten på tom mage eller etter spising). Granulat til mikstur, suspensjon og ferdig mikstur, suspensjon skal ikke blandes med mat. Enhver blanding utenfor anbefalingene er helsepersonellens eller brukers ansvar.

Xofluza kan gis via en ernæringssonde. Følg anvisningene til legen og/eller apoteket når du gir Xofluza via sonde.

Dersom du tar for mye av Xofluza

Snakk med lege eller apotek for å få råd hvis du har kommet til å ta for mye av dette legemidlet.

Dersom du har glemt å ta Xofluza

Dersom du har glemt å ta dosen, ta den så raskt som mulig. Hvis miksturen allerede er tilberedt, ta dosen inne 10 timer etter klargjort mikstur.

For behandling av influensa, bør Xofluza tas innen 48 timer etter at influensasymptomene startet. For forebygging av influensa, bør Xofluza tas innen 48 timer etter tett kontakt med en person med kjent eller mistenkt influensa.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Voksne, ungdommer og barn

Oppsøk lege øyeblikkelig hvis du får noen av de følgende alvorlige bivirkningene:

- Alvorlig allergisk reaksjon (anafylaksi), med tegn som hevelse i ansikt eller hud, kløende utslett, lavt blodtrykk og pustevansker.

Hyppigheten av disse bivirkningene kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data.

Andre mulige bivirkninger:

Følgende bivirkning er **sjelden** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Kløende utslett

Barn (1 til < 12 år)

Følgende bivirkninger er **vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Diare, utslett og oppkast

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xofluza

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flasken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Før tilberedning: Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Etter tilberedning: Oppbevares ved høyst 30 °C og brukes innen 10 timer.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xofluza

- Virkestoff er baloksavirmarboksil.
- Hver flaske med granulat til mikstur, suspensjon inneholder 40 mg baloksavirmarboksil.
- Andre innholdsstoffer er kolloidal silikondioksid (E 551), hypromellose (E 464), maltitol ((E 965) se avsnitt 2: Xofluza inneholder maltitol), mannitol (E 421), povidon (K 25) (E 1201), natriumklorid (se avsnitt 2: Xofluza inneholder natrium), jordbærsmak (inkludert propylenglykol), sukralose (E 955) og talkum (E 553b).

Hvordan Xofluza ser ut og innholdet i pakningen

- Granulat med Xofluza er hvitt til lysegult.
- Xofluza 2 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon kommer i en ravgul flaske med forsegling og barnesikret skrukork som inneholder 40 mg granulat til å blande med 20 ml drikkevann.
- Hver eske inneholder 1 flaske, 1 flaskeadapter som trykkes inn (som hjelper å få rekonstituert mikstur av Xofluza inn i sprøyten), 1 målebeger (for å måle 20 ml drikkevann), 1 sprøyte på 3 ml til bruk i munnen og 1 sprøyte på 10 ml til bruk i munnen (for å gi riktig mengde legemiddel via munnen). På hver sprøyte er det markeringer for milliliter (se bilder under *Bruksanvisning*).

Les *Bruksanvisning* for detaljer om hvordan man klargjør miksturen, og hvordan man måler og tar legemidlet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Bruksanvisning

Xofluza 2 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon

baloksavirmarboksil



Les hele bruksanvisningen før du blander (tilbereder) og/eller gir Xofluza.

Spør lege og/eller apotek om å vise deg hvordan du bruker Xofluza.

Informasjonen i denne bruksanvisningen er ment til deg eller personen du har omsorg for, men i bruksanvisningen brukes begrepet "du".

Oppbevaring

- Før tilberedning: Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.
- Etter tilberedning: Oppbevares ved høyst 30 °C og brukes innen 10 timer.
- Hvis Xofluza har blitt eksponert for høyere temperaturer enn det som er anbefalt skal den kastes (se Steg 15).
- Oppbevar alltid Xofluza utilgjengelig for barn.

Viktig informasjon

- Vask hendene før og etter bruk av Xofluza.
- Hvis får suspensjonen av Xofluza på huden eller andre overflater, vask med såpe og vann.
- Sjekk holdbarhetsdatoen og om preparatet er skadet før bruk.
- Hvis du har fått Xofluza som en suspensjon, sjekk tidspunktet for blanding og bruk umiddelbart eller innen 10 timer.
- Xofluza kan gis via en ernæringssonde. Følg anvisningene til lege eller apotek når du gir Xofluza via sonde.
- × **Ikke** rist Xofluza.

Dosering av Xofluza

- Administrering av Xofluza varierer avhengig av pasientens vekt.
- Se tabellen i Steg 17 for riktig dosering
 - Dersom du fortsatt er usikker, spør lege eller apotek.
- Xofluza mikstur, suspensjon tas som én enkeltdose.
- **Gi XOFLUZA umiddelbart etter blanding.**
 - Dersom det ikke brukes umiddelbart, bruk innen 10 timer etter blanding.
- Ubrukte rester skal kastes etter administrering.
- × **Ikke** bruk Xofluza mikstur, suspensjon på nytt til en annen person.

TRINN 1: FØR DU STARTER

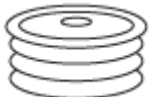
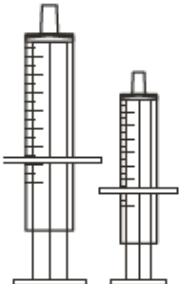
Sjekk formuleringen av Xofluza

1. Sjekk om Xofluza allerede har blitt tilberedt av farmasøyten.
2. Sjekk utløpsdatoen og om legemidlet er skadet før bruk.

Oppbevaringsbetingelser

- Granulat til mikstur, suspensjon (før tilberedning med vann):
Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.
- Tilberedt mikstur, suspensjon:
Brukes umiddelbart etter tilberedning med drikkevann. Dersom det ikke kan brukes umiddelbart kan tilberedt preparat oppbevares i inntil 10 timer (ved høyst 30 °C).
- Oppbevar Xofluza utilgjengelig for barn.

Innhold i pakningen

	1 flaske Xofluza
	1 målebeger
	1 «trykk-inn» flaskeadapter
	2 orale sprøyter (til bruk i munnen): 3 ml and 10 ml

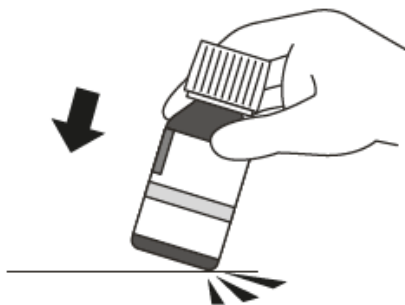
× **Skal ikke** brukes hvis noe av innholdet i pakningen mangler eller er skadet.

TRINN 2: TILBEREDNING AV XOFLUZA

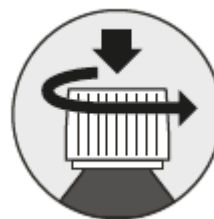
3. Dersom legemidlet har blitt tilberedt av farmasøyten og flasken inneholder en væske, fortsett å lese fra TRINN 3: DOSERING. Hvis ikke, fortsett å lese.
4. Vask hendene dine før og etter bruk av Xofluza.

Løsne granulatet og åpne flasken

5. Dunk bunnen av flasken forsiktig mot en hard overflate for å løsne Xofluza-granulatet.



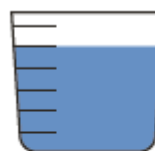
6. For å åpne flasken, trykk ned og vri korken i pilretningen.
- Ta vare på korken til når du skal rotere suspensjonen.



Tilsett 20 ml drikkevann til granulatet

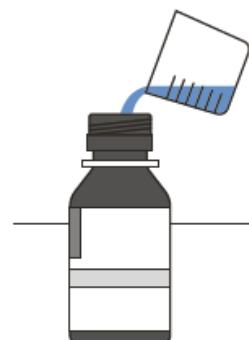
× **Ikke** tilsett vann dersom flasken inneholder en suspensjon og allerede har blitt tilberedt av farmasøyten

7. Skyll målebegeret (medfølger) før bruk.
8. Hell 20 ml romtemperert drikkevann i målebegeret. Sjekk at du har nøyaktig 20 ml i begeret.



20 ml

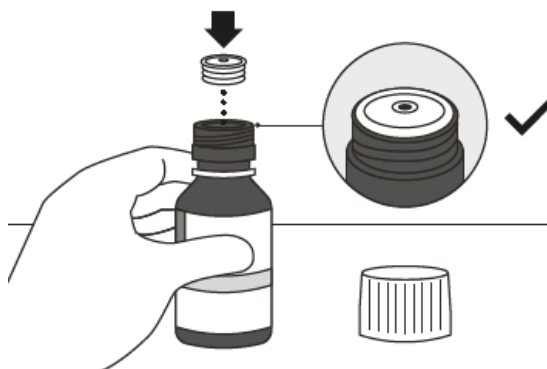
9. Hell vannet over i flasken.



× **Ikke** bruk noen andre matvarer eller væsker enn drikkevann til tilberedning av Xofluza mikstur, suspensjon.

Sett inn flaskeadapteret

10. Med én hånd, hold flasken på bordet.
11. Sett inn flaskeadapteret i åpningen og trykk det ned.
 - Flaskeadapteret må trykkes fullstendig inntil flaskemunningen.

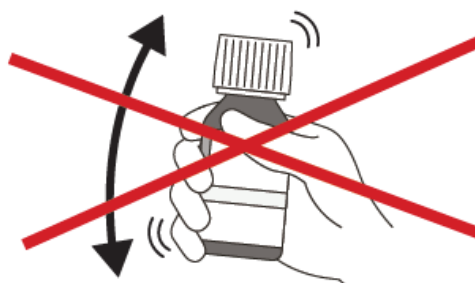


12. Skru korken godt tilbake på flasken.

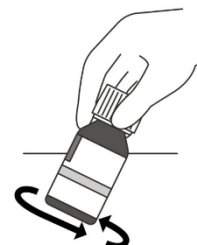


Ikke rist flasken.

Risting fører til skumdannelse og kan forårsake at feil dose blir gitt.



13. Hold flasken i korken og sving den sakte med en roterende bevegelse i 1 minutt.



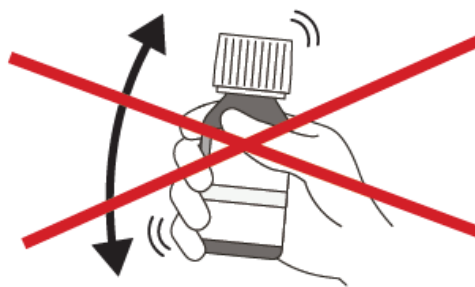
14. Oppbevar Xofluza ved romtemperatur (ved høyst 30 °C) og bruk den umiddelbart etter tilbereding. Dersom umiddelbar bruk ikke er mulig, bruk den innen 10 timer etter tilbereding.

TRINN 3: DOSERING AV XOFLUZA

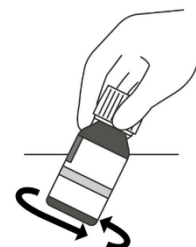
15. **Sørg for at Xofluza ble oppbevart ved romtemperatur (ved høyst 30 °C) og at den ble tilberedt i løpet av de siste 10 timene.** Hvis ikke skal den ikke brukes. Kontakt da lege eller farmasøyt.



Ikke rist flasken.
Risting fører til skumdannelse og kan forårsake at feil dose blir gitt.



16. Hold flasken i korken og sving den sakte med en roterende bevegelse i 1 minutt.



Velg sprøyte

17. Bruk doseringsvolumet gitt av lege eller farmasøyt eller velg doseringsvolum basert på kroppsvekt (se tabell under). Dersom du er usikker på hvilket volum som skal brukes, kontakt lege eller farmasøyt.

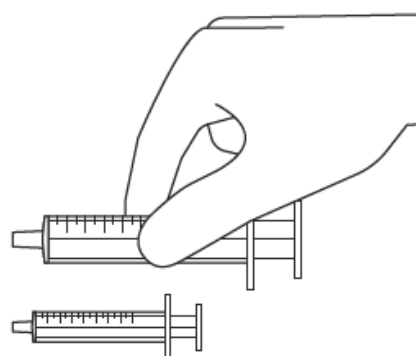
Pasientens kroppsvekt	Volum med mikstur, suspensjon
Opptil 20 kg	1 ml per kg kroppsvekt
20 kg til < 80 kg	20 ml (fra én flaske)
80 kg og over	40 ml (fra to flasker)

For eksempel: For et barn som veier 12 kg er dosen 12 ml Xofluza mikstur, suspensjon.

18. Velg oral sprøyte ut fra doseringsvolum.

- Dersom dosen overstiger 10 ml må du ta legemiddel fra flasken to ganger – bruk den store sprøyten.
- Dersom andre opptrekking er mindre enn 3 ml, bruk den lille sprøyten til å trekke opp fra flasken.

Dersom du er usikker på hvilken sprøyte du skal velge, kontakt lege eller farmasøyt.



For eksempel: For en fullstendig dose på 12 ml, trekk ut 10 ml med den store sprøyten og deretter 2 ml med den lille sprøyten.

× **Ikke** fyll opp sprøytene utover graderingsskalaen. Gi flere doser ved å bruke én sprøyte to ganger eller to sprøyter.

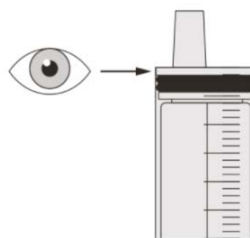
Åpne flasken

19. For å åpne flasken, trykk ned og vri med pilretningen.
- Ta vare på korken for å lukke flasken etter bruk.

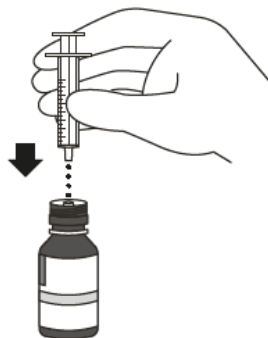


Sett inn sprøyten

20. Trykk stempelet på den orale sprøyten helt ned for å fjerne eventuell luft.

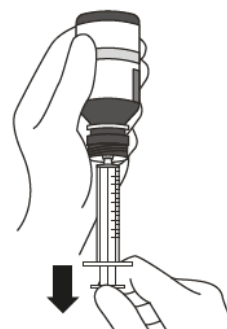


21. La flasken stå på bordet og sett sprøytetuppen inn i flaskeadapteret.



Trekk opp suspensjonen

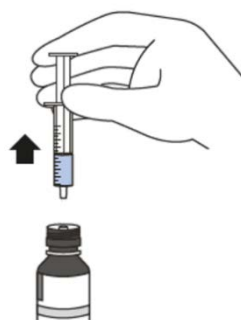
22. For å fylle sprøyten, snu forsiktig flasken og sprøyten opp ned.
23. For å trekke opp nødvendig mengde suspensjon, trekk stempelet sakte tilbake mens du bestemt holder sprøyten inn i flaskeadapteret,– inntil toppen av stempelet er på linje med nødvendig sprøytegraderingsmerke.



Fjern sprøyten

24. Hold stempelet på plass (hvis ikke kan det bevege seg) og snu flasken og sprøyten stående på bordet.

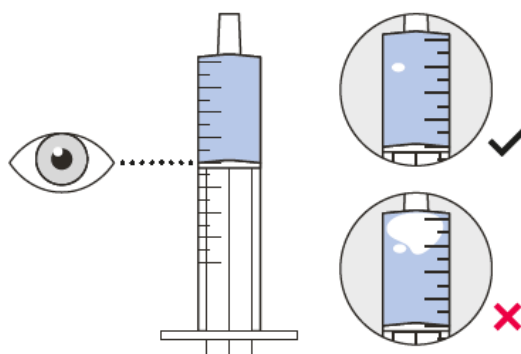
25. Fjern den orale sprøyten fra flaskeadapteret.



Sjekk volumet i sprøyten

26. Med tuppen av sprøyten pekende oppover, kontrollerer at:

- du har trukket opp korrekt volum.
- det ikke er noen store luftbobler.



Mer: Dersom du ikke har trukket opp korrekt volum eller dersom det er store luftbobler i sprøyten, sett sprøyten tilbake i flaskeadapteret og press legemidlet tilbake i flasken. Trekk deretter opp legemidlet på nytt (start fra *Steg 3*).

× **Ikke** fyll opp sprøytene utover graderingsskalaen. Gi flere doser ved å bruke én sprøyte to ganger eller to sprøyter.

TRINN 4: GI DOSEN



Ikke gi Xofluza direkte i halsen eller for fort, ettersom dette kan forårsake kvelning.

27. Sitt rett for å unngå å kveles av suspensjonen.

28. Sett den orale sprøyten i munnen med tuppen inntil ett av kinnene.



29. Trykk sakte stempelet helt ned. Sørg for at legemidlet svelges.

Merk: Når fullstendig dose krever flere opptrekninger, start på nytt fra *Steg 20*.

TRINN 5: ETTER ADMINISTRASJON

30. Det kan drikkes litt vann etter å ha gitt legemidlet.



31. Skru igjen flasken med restene av Xofluza-suspensjonen og returner det til apoteket for destruksjon.

Kast de orale sprøyten(e) i husholdningsavfallet.



32. Vask hendene.

- × Legemidler skal **ikke** kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall.
- × **Ikke** bruk Xofluza mikstur, suspensjon på nytt til en annen person.