

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xofluza 20 mg fillovertrukne tabletter
Xofluza 40 mg fillovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Xofluza 20 mg

Hver tablet indeholder 20 mg baloxavirmarboxil.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 77,9 mg lactosemonohydrat.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Xofluza 40 mg

Hver tablet indeholder 40 mg baloxavirmarboxil.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 155,8 mg lactosemonohydrat.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Xofluza 20 mg

Hvide til lysegule, aflange fillovertrukne tabletter med en længde på ca. 8,6 mm, præget med “772” på den ene side og “20” på den anden side.

Xofluza 40 mg

Hvide til lysegule, aflange fillovertrukne tabletter med en længde på ca. 11,1 mm, præget med “BXM40” på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af influenza

Xofluza er indiceret til behandling af ukompliceret influenza hos patienter på 12 år og derover.

Influenzaprofylakse efter eksponering

Xofluza er indiceret til influenzaprofylakse efter eksponering hos personer på 12 år og derover. Xofluza skal anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Behandling af influenza

En enkeltdosis baloxavirmarboxil skal tages så hurtigt som muligt inden for 48 timer efter symptomdebut.

Influenzaprofylakse efter eksponering

En enkeltdosis baloxavirmarboxil skal tages så hurtigt som muligt inden for 48 timer efter tæt kontakt med en person, som vides at eller formodes at have influenza (se pkt. 5.1).

Voksne og unge (≥ 12 år)

Den anbefalede orale dosis baloxavirmarboxil, afhængig af kropsvægt, er vist i tabel 1.

Tabel 1. Dosis af baloxavirmarboxil iht. patientens vægt

patientens kropsvægt	Anbefalet oral dosis
< 80 kg	Enkeltdosis på 40 mg taget som 2 x 20 mg tabletter
≥ 80 kg	Enkeltdosis på 80 mg taget som 2 x 40 mg tabletter

Der er ingen kliniske data vedrørende anvendelse af gentagne doser af baloxavirmarboxil til behandling af ukompliceret influenza eller til influenzaprofylakse efter eksponering i hvilken som helst influenzasæson.

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A eller B). Baloxavirmarboxils sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

Pædiatrisk population

Baloxavirmarboxils sikkerhed og virkning hos børn < 12 år er ikke klarlagt.

Administration

Oral anvendelse. Tabletterne skal tages med vand.

Xofluza kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Xofluza bør ikke tages med produkter, der indeholder polyvalente kationer såsom laksantia, antacida eller orale kosttilskud indeholdende jern, zink, selen, calcium eller magnesium (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Lactoseintolerans

Xofluza indeholder lactose. Patienter med sjælden, hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andres lægemidlers virkning på baloxavirmarboxil eller dets aktive metabolit baloxavir

Produkter, der indeholder polyvalente kationer kan nedsætte plasmakoncentrationen af baloxavir. Xofluza må ikke tages med produkter, der indeholder polyvalente kationer, såsom laksantia, antacida eller orale kosttilskud indeholdende jern, zink, selen, calcium eller magnesium.

Immunrespons overfor influenzavirus

Der er ikke udført interaktionsstudier med influenzavacciner og baloxavirmarboxil. I studier med naturligt og eksperimentelt influenzasmittede, hæmmede behandling med Xofluza ikke humoralt antistofrespons på influenzainfektion.

Pædiatrisk population

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af baloxavirmarboxil til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Xofluza undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om baloxavirmarboxil eller baloxavir udskilles i human mælk. Baloxavirmarboxil og dets metabolitter udskilles i mælken hos lakterende rotter.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med baloxavirmarboxil seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ikke observeret påvirkning af hanners eller hunners fertilitet i dyreforsøg med baloxavirmarboxil (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Xofluza påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Der er observeret hypersensitivitetsreaktioner efter markedsføring, herunder anafylaksi/anafylaktiske reaktioner og mindre alvorlige former af hypersensitivitetsreaktioner, inklusive urticaria og angioødem. Af disse bivirkninger, er det alene urticaria, der er blevet set i kliniske studier med en estimeret frekvens i kategorien "ikke almindelig".

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er identificeret efter markedsføring af baloxavirmarboxil (tabel 2) baseret på spontane rapporter og tilfælde fra ikke-interventioelle studieprogrammer. Bivirkningerne er anført efter MedDRAs systemorganklasse og den tilhørende estimering af hyppighed for hver bivirkning er baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$); meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2. Bivirkninger indberettet efter markedsføring

Organklasse	Bivirkning (fortrukken term, MedDRA)	Hyppighed
Immunsystemet	Anafylaksi	Ikke kendt
	Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
	Overfølsomhed	Ikke kendt
Hud og subkutane væv	Urticaria	Ikke almindelig
	Angioødem	Ikke kendt

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen for 109 unge patienter (≥ 12 år til < 18 år) svarer til den for voksne patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der har været indberetninger om overdosering med baloxavirmarboxil i kliniske studier samt efter markedsføring. I de fleste af de indberettede tilfælde af overdosering, blev der ikke rapporteret bivirkninger. Data er utilstrækkelige til at kunne fastlægge hvilke symptomer, der kan forventes som resultat af en overdosis.

Behandling

Der findes ingen kendt specifik antidot til Xofluza. I tilfælde af overdosering, bør understøttende standardbehandling initieres, baseret på patientens tegn og symptomer.

På grund af den høje serum-proteinbinding, er det ikke sandsynligt, at dialyse vil fjerne baloxavir i signifikant grad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, andre antivirale midler. ATC-kode: J05AX25.

Virkningsmekanisme

Baloxavirmarboxil er et prodrug, der gennem hydrolyse konverteres til baloxavir, den aktive form, der udøver anti-influenzaaktivitet. Baloxavir hæmmer den virale replikation ved at hæmme den CAP-afhængige endonuklease i PA underenheden af det virale RNA polymerase kompleks. Således hindres transkription og hermed replikation af influenza virus.

In vitro aktivitet

I et enzymhæmningsassay er 50% hæmningskoncentrationen (IC_{50}) af baloxavir 1,4 til 3,1 nmol/l for influenza A-vira og 4,5 til 8,9 nmol/l for influenza B-vira.

I en MDCK-cellekulturtest var den mediane 50% effektive koncentration (EC_{50}) for baloxavir 0,73 nmol/l (n=31; område: 0,20-1,85 nmol/l) for subtype A/H1N1-stammer, 0,83 nmol/l (n=33; område: 0,35-2,63 nmol/l) for subtype A/H3N2-stammer og 5,97 nmol/l (n=30; område: 2,67-14,23 nmol/l) for type B-stammer.

I en MDCK cellebaseret virustiter-reduktionstest var 90% effektive koncentrationer (EC_{90}) for baloxavir inden for området 0,46 til 0,98 nmol/l for subtype A/H1N1- og A/H3N2-vira, 0,80 til 3,16 nmol/l for aviær subtype A/H5N1- og A/H7N9-vira og 2,21 til 6,48 nmol/l for type B-vira.

Resistens

Vira med PA/I38T/F/M/N-mutationen, udvalgt *in vitro* eller i kliniske studier viser nedsat følsomhed over for baloxavir med ændringer i EC_{50} -værdier varierende fra 11 til 57 gange for influenza A-vira og mellem 2 til 8 gange for influenza B-vira.

I de to fase III-studier omhandlende behandling af ukompliceret influenza (se nedenfor), blev der ikke opdaget resistens hos isolater ved *baseline*. Behandlingsfremkaldte mutationer PA/I38T/F/M/N blev opdaget hos 36/370 (9,7%) og hos 15/290 (5,2%) af patienterne behandlet med baloxavirmarboxil, men blev ikke set hos nogen placebobehandlede patienter.

I fase III-studiet, som omhandlede profylakse efter eksponering (se nedenfor), blev behandlingsfremkaldte mutationer PA/I38T/F/M/N fundet hos 10 ud af 374 (2,7%) patienter behandlet med baloxavirmarboxil. PA/I38 substitutioner sås ikke hos placebobehandlede patienter, med undtagelse af 2 patienter, som fik baloxavirmarboxil som *rescue*-behandling.

Baloxavir er aktivt *in vitro* mod influenza-stammer, der betragtes som neuraminidasehæmmer-resistente, inklusive stammer med følgende mutationer: H274Y i A/H1N1, E119V og R292K i A/H3N2 og R152K og D198E i type B-virus, H274Y i A/H5N1 og R292K i A/H7N9.

Kliniske studier

Behandling af ukompliceret influenza

Capstone 1 (1601T0831), var et randomiseret, dobbeltblindet,

fase III-multicenterstudie udført i Japan og USA, der vurderede virkning og sikkerhed af en enkelt oral dosis baloxavirmarboxil sammenlignet med placebo og med oseltamivir hos iøvrigt raske voksne og unge patienter (≥ 12 år til ≤ 64 år) med ukompliceret influenza. Patienterne blev randomiseret til at få baloxavirmarboxil (patienter, som vejede 40 til < 80 kg, fik 40 mg, og patienter som vejede ≥ 80 kg, fik 80 mg), oseltamivir 75 mg to gange dagligt i 5 dage (kun hvis de var ≥ 20 år) eller placebo. Dosering fandt sted indenfor 48 timer efter symptomdebut.

I alt 1436 patienter (hvoraf 118 var ≥ 12 år til ≤ 17 år) blev inkluderet i 2016-2017, i den nordlige halvkugles influenzasæson. Den dominerende influenzavirus-stamme i studiet var A/H3-subtype (84,8% til 88,1%) efterfulgt af B-type (8,3% til 9,0%) og A/H1N1pdm-subtypen (0,5% til 3,0%). Det primære virkningsendepunkt var tid til lindring af symptomer (hoste, ondt i halsen, hovedpine, tilstoppet næse, feber eller kulderystelser, muskel- eller ledsmerter og træthed) (TTAS). Der sås statistisk signifikant reduktion i TTAS for baloxavirmarboxil sammenlignet med placebo (se tabel 3).

Tabel 3. Capstone 1: Tid til lindring af symptomer (baloxavirmarboxil vs placebo)

Tid til lindring af symptomer (median [timer])			
Baloxavirmarboxil 40/80 mg (95% KI) N=455	Placebo (95% KI) N=230	Forskel mellem baloxavirmarboxil og placebo (95% KI for forskel)	P-værdi
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	<0,0001

KI: konfidensinterval

Når baloxavirmarboxil-gruppen blev sammenlignet med oseltamivir-gruppen var der ingen statistisk signifikant forskel i TTAS (53,5 timer vs 53,8 timer).

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

Mediantiden til ophør af feber hos patienter behandlet med baloxavirmarboxil var 24,5 timer (95% KI: 22,6; 26,6) sammenlignet med 42,0 timer (95% KI: 37,4; 44,6) hos dem, der fik placebo. Der sås ingen forskel i varighed af feber i baloxavirmarboxil-gruppen sammenlignet med oseltamivir-gruppen.

Capstone 2 (1602T0832), var et randomiseret, dobbeltblindet, fase III-multicenterstudie til evaluering af virkning og sikkerhed af en oral enkelt-dosis baloxavirmarboxil sammenlignet med placebo og oseltamivir hos voksne og unge patienter (≥ 12 år) med ukompliceret influenza, som havde mindst én faktor, der prædisponerede for udvikling af komplikationer. Patienterne blev randomiseret til at få en enkelt oral dosis baloxavirmarboxil (iht. vægt som i Capstone 1), oseltamivir 75 mg to gange dagligt i 5 dage eller placebo. Dosering fandt sted indenfor 48 timer efter symptomdebut.

59 af de i alt 2184 patienter var i alderen ≥ 12 år til ≤ 17 år, 446 patienter var ≥ 65 år til ≤ 74 år, 142 patienter var i alderen ≥ 75 år til ≤ 84 år og 14 patienter var ≥ 85 år. De dominerende influenza-vira i dette studie var A/H3-subtype (46,9% til 48,8%) og influenza B (38,3% til 43,5%). Det primære virkningsendepunkt var tid til bedring af influenzasymptomer (hoste, ondt i halsen, hovedpine, tilstoppet næse, feber eller kulderystelser, muskel- eller ledsmerter og træthed) (TTIS). Der sås statistisk signifikant reduktion i TTIS for baloxavirmarboxil sammenlignet med placebo (tabel 4).

Tabel 4. Capstone 2: Tid til bedring af influenzasymptomer (baloxavirmarboxil vs placebo)

Tid til bedring af influenzasymptomer (median [timer])
--

Baloxavirmarboxil 40/80 mg (95% KI) N=385	Placebo (95% KI) N=385	Forskel mellem baloxavirmarboxil og placebo (95% KI for forskel)	P-værdi
73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	<0,0001

Når baloxavirmarboxil-gruppen blev sammenlignet med oseltamivir-gruppen var der ingen statistisk signifikant forskel i TTIS (73,2 timer vs 81,0 timer).

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

Hos patienter inficeret med type A/H3-virus var den mediane TTIS kortere i baloxavirmarboxil-gruppen end i placebo-gruppen, men ikke sammenlignet med oseltamivir-gruppen (se tabel 5). I subgruppen af patienter inficeret med type B-virus, var den mediane TTIS kortere i baloxavirmarboxil-gruppen end i såvel placebo- som oseltamivir-gruppen, se tabel 5.

Tabel 5. Tid til bedring af symptomer iht. influenzavirus-subtype

Tid til bedring af symptomer (timer) Median [95% KI]			
Virus	Baloxavirmarboxil	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

Mediantiden til ophør af feber var 30,8 timer (95% KI: 28,2; 35,4) i baloxavirmarboxil-gruppen sammenlignet med 50,7 timer (95% KI: 44,6; 58,8) i placebo-gruppen. Der sås ingen tydelige forskelle mellem baloxavirmarboxil-gruppen og oseltamivir-gruppen.

Den overordnede forekomst af influenza-relaterede komplikationer (død, hospitalisering, sinusitis, otitis media, bronkitis og/eller lungebetændelse) var 2,8% (11/388 patienter) i baloxavirmarboxil-gruppen sammenlignet med 10,4% (40/386 patienter) i placebo-gruppen og 4,6%. Den lavere overordnede forekomst af influenza-relaterede komplikationer i baloxavirmarboxil-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen skyldtes primært lavere incidens af bronkitis (1,8% vs. 6,0%) og sinusitis (0,3% vs. 2,1%).

Influenzaprofylakse efter eksponering

Studie 1719T0834 var et randomiseret, dobbeltblindet, fase III-multicenterstudie udført i Japan til evaluering af virkning og sikkerhed af en enkelt oral dosis baloxavirmarboxil sammenlignet med placebo ved influenzaprofylakse efter eksponering. Personerne var samboende med influenza-inficerede indekspatienter.

I alt 607 personer i alderen 12 år og derover fik enten baloxavirmarboxil doseret iht. vægt (som i behandlingsstudierne) eller placebo. Størstedelen af patienterne (74%) blev inkluderet indenfor 24 timer efter symptomdebut hos gruppen af indekspatienter. De dominerede influenzavirus-stammer hos indekspatienterne var A/H3NX-subtype (49,1%) og A/H1N1pdm-subtype (46,2%) efterfulgt af influenza B (0,9%).

Det primære virkningsendepunkt var andelen af samboende testpersoner, der blev inficeret med influenzavirus og debuterede med feber og mindst ét respiratorisk symptom i perioden fra dag 1 til dag 10.

Der sås statistisk signifikant reduktion i andelen af testpersoner med laboratoriebekræftet klinisk influenza fra 13,6% i placebo-gruppen til 1,9% i baloxavirmarboxil-gruppen (se tabel 6).

Tabel 6 Andel af testpersoner med influenzavirus, feber og mindst ét respiratorisk symptom (baloxavir vs placebo)

Andel af testpersoner med influenzavirus, feber og mindst ét respiratorisk symptom (%) mITT population			
Baloxavirmarboxil (95% KI)	Placebo (95% KI)	Risiko-ratio (95% KI for risiko-ratio)	P-værdi
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 af patienter \geq 12 år med influenzavirus, feber og mindst et luftvejssymptom (%)			
N=303 1,3 (0,4;3,3)	N=304 13,2 (9,6;17,5)	0,10 (0,04;028)	<0,0001

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Xofluxa i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til behandling af influenza og influenzaprophylakse (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration omdannes baloxavirmarboxil i udstrakt grad til dets aktive metabolit, baloxavir. Plasmakoncentrationen af baloxavirmarboxil er meget lav eller under kvantificeringsgrænsen (< 0,100 ng/ml).

Efter administration af en enkelt oral på 80 mg baloxavirmarboxil var tiden til opnåelse af maksimal plasmakoncentration (T_{max}) ca. 4 timer i fastende tilstand. Den absolutte biotilgængelighed af baloxavir efter oral dosering af baloxavirmarboxil er ikke fastlagt.

Virkning af mad

Et studie til vurdering af virkning af mad, der involverede administration af baloxavirmarboxil til raske frivillige, i fastende tilstand og sammen med et måltid (ca. 400 til 500 kalorier inklusive 150 kalorier fra fedt), indikerede, at baloxavirs C_{max} og AUC faldt med henholdsvis 48% og 36% ved administration i forbindelse med et måltid. T_{max} var uændret ved tilstedeværelse af mad. I kliniske studier med influenzapatienter, sås ingen klinisk relevante forskelle i virkning, når baloxavir blev taget med vs. uden mad.

Fordeling

I et *in vitro*-studie var baloxavirs binding til humane serumproteiner, primært albumin, 92,9% til 93,9%. Baloxavirs tilsyneladende fordelingsvolumen under den terminale eliminationsfase (V_z/F) efter administration af en enkelt oral dosis baloxavirmarboxil er ca. 1180 liter hos testpersoner af kaukasiske testpersoner og 647 liter hos japanske testpersoner.

Biotransformation

Baloxavir metaboliseres primært af UGT1A3 til dannelsen af et glucuronid med et mindre bidrag fra CYP3A4 til dannelsen af et sulfoxid.

Lægemedelinteraktionsstudier

Baseret på *in vitro* og *in vivo* lægemiddelinteraktions (DDI) studier, forventes baloxavirmarboxil og baloxavir ikke at inhibere isoenzymerne af CYP eller UGT familierne eller at medføre relevant induktion af CYP enzymerne.

Baseret på *in vitro* transportørstudier og *in vivo* DDI studier, forventes der ingen relevant farmakokinetisk interaktion mellem baloxavirmarboxil eller baloxavir og lægemidler, der er substrater for følgende transportører: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2K.

Udskillelse

Efter administration af en enkelt oral dosis på 40 mg [^{14}C]-mærket baloxavirmarboxil var andelen af den totale radioaktivitet, der blev udskilt i fæces, 80,1% af den administrerede dosis, mens urinen stod for 14,7% (3,3% og 48,7% af den administrerede dosis blev udskilt som baloxavir i hhv. urin og fæces).

Elimination

Den tilsyneladende eliminationshalveringstid ($t_{1/2,z}$) for baloxavir efter en enkelt oral administration baloxavirmarboxil er 79,1 timer hos kaukasiske testpersoner.

Linearitet/non-linearitet

Efter en enkelt oral administration baloxavirmarboxil, udviser baloxavir lineær farmakokinetik inden for dosisområdet 6 mg til 80 mg.

Særlige populationer

Kropsvægt

Kropsvægt er en signifikant kovariant for baloxavirs farmakokinetik baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse. Dosisanbefalinger for baloxavirmarboxil er baseret på kropsvægt (se pkt. 4.2).

Køn

En farmakokinetisk populationsanalyse har ikke identificeret, at køn skulle påvirke baloxavirs farmakokinetik i klinisk betydningsfuld grad. Dosisjustering på baggrund af køn er ikke nødvendig.

Race

På baggrund af en farmakokinetisk populationsanalyse er race, i tillæg til kropsvægt, en kovariant for oral clearance (CL/F) af baloxavir; dosisjustering af baloxavirmarboxil baseret på race er dog ikke nødvendig.

Alder

En farmakokinetisk populationsanalyse anvendende plasmakoncentrationer af baloxavir fra kliniske studier hos testpersoner i alderen 12 til 64 år identificerede ikke alder som en relevant kovariant for baloxavirs farmakokinetik.

Pædiatrisk population

Der er begrænsede data om baloxavirmarboxils farmakokinetik hos pædiatriske patienter (<12 år).

Ældre

Farmakokinetiske data indsamlet hos 181 patienter ≥ 65 år viser, at plasmaeksposeringen for baloxavir svarede til den, der sås hos patienter i alderen ≥ 12 til 64 år.

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke undersøgt om nedsat nyrefunktion påvirker baloxavirmarboxil eller baloxavirs farmakokinetik. Nedsat nyrefunktion forventes ikke at ændre eliminationen af baloxavirmarboxil eller baloxavir.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke observeret klinisk betydningsfulde forskelle mellem baloxavirs farmakokinetik hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B) og raske kontroller med normal leverfunktion.

Farmakokinetikken hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke undersøgt (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, akut toksicitet og toksicitet efter gentagne doser.

Forlængelse af PT og APTT blev observeret hos rotter ved eksponeringer som mindst svarede til den humane eksponering, baseret på AUC_{0-24t} under specifikke eksperimentelle betingelser, dvs. fastende og når føden enten var autoklaveret eller strålebehandlet, hvilket resulterede i vitamin K begrænsende/manglende betingelser. Disse virkninger blev ikke observeret i abestudier, som varede i op til 4 uger og hvor den højeste dosis var 8 gange den humane eksponering, baseret på AUC_{0-24t} . De antages at være af begrænset klinisk relevans.

Der er ikke udført carcinogenicitetsstudier med baloxavirmarboxil.

Pro-drug'et baloxavirmarboxil, og dets aktive form baloxavir, var ikke betragtet genotoksiske da de var negative i bakterielle tilbage mutationstests (Ames tests), mikronucleustests med dyrkede pattedyrsceller, og da baloxavirmarboxil var negativ i en *in vivo*-gnavermikronucleustest.

Baloxavirmarboxil påvirkede ikke fertiliteten, når det blev givet oralt til han- og hunrotter i doser, der gav en eksponering svarende til 5 gange den humane eksponering baseret på AUC_{0-24t} .

Baloxavirmarboxil forårsagede ikke misdannelser hos rotter eller kaniner.

Det orale embryo-føtale udviklingsstudie med baloxavirmarboxil hos rotter med daglige doser fra gestationsdag 6 til 17 viste ikke tegn på maternel eller føtal toksicitet op til den højeste testede dosis, som gav en eksponering, der svarede til 5 gange den humane eksponering baseret på AUC_{0-24t} .

Hos kaniner forårsagede en dosis, der gav en eksponering svarende til 14 gange den humane eksponering baseret på AUC_{0-24t} efter MHRD, maternel toksicitet medførende aborter og en signifikant øget incidens af fostre med skeletale variationer (cervikale ribben). De skeletale variationer blev reabsorberet under vækstprocessen af tilstødende cervikale vertebrae. En dosis, der giver eksponering svarende til 6 gange den humane eksponering baseret på AUC_{0-24t} , var uden bivirkninger hos kaniner.

Det præ- og postnatale studie med rotter viste ingen lægemiddelrelaterede negative fund hos moderdyr eller unger op til den højeste testede dosis, som gav en eksponering svarende til 5 gange den humane eksponering baseret på AUC_{0-24t} .

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Lactosemonohydrat
Croscarmellosematrium (E468)
Povidon (K25)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Natriumstearylfumarat

Filovertræk

Hypromellose
Talcum (E553b)
Titandioxid (E171)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterpakning (OPA/Aluminiumfolie/PVC, forseget med aluminiumfolie).

Pakning med 2 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1500/001
EU/1/20/1500/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 7. januar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

7. januar 2021

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende en PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xofluza 20 mg filmovertrukne tabletter
baloxavirmarboxil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg baloxavirmarboxil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse
Tag begge tabletter som en enkelt dosis

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1500/001

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xofluza 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xofluza 20 mg filmovertrukne tabletter
baloxavirmarboxil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xofluza 40 mg filmovertrukne tabletter
baloxavirmarboxil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg baloxavirmarboxil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse
Tag begge tabletter som en enkelt dosis

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1500/002

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xofluza 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xofluza 40 mg filmovertrukne tabletter
baloxavirmarboxil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Xofluza 20 mg fillovertrukne tabletter

Xofluza 40 mg fillovertrukne tabletter

baloxavirmarboxil

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xofluza
3. Sådan skal du tage Xofluza
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Xofluza indeholder baloxavirmarboxil. Stoffet tilhører en gruppe af antivirale lægemidler, der kaldes cap-afhængige endonuclease-hæmmere.

Xofluza bruges til at behandle og forebygge influenza. Lægemidlet forhindrer influenza-virusset i at sprede sig i kroppen og hjælper dig med at komme dig hurtigere.

Anvendelse

- Xofluza bruges til at behandle influenza hos patienter på 12 år og derover, som har haft influenzasymptomer i mindre end 48 timer,
- Xofluza bruges til at forebygge influenza hos personer på 12 år og derover, som har været i tæt kontakt med én, der har eller formodes at have influenza.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xofluza

Tag ikke Xofluza

- hvis du er allergisk over for baloxavirmarboxil eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Xofluza.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn, der er under 12 år gamle. Det skyldes, at Xofluzas virkninger hos denne aldersgruppe ikke er kendte.

Brug af anden medicin sammen med Xofluza

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Tag ikke Xofluza samtidig med:

- afføringsmidler, syreneutraliserende midler (antacida) eller orale kosttilskud, der indeholder jern, zink, selen, calcium eller magnesium

Disse midler kan nedsætte virkningen af Xofluza.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, bør du for en sikkerheds skyld undgå at bruge Xofluza. Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Xofluza vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller anvende maskiner.

Xofluza indeholder lactose

Xofluza indeholder lactose (en slags sukker). Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Xofluza indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 23 mg natrium per tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Xofluza

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Sådan tages Xofluza

Hvis du har influenza, skal du tage Xofluza som én enkeltdosis så hurtigt som muligt inden for 48 timer efter influenzasymptomerne er begyndt.

Hvis du skal forebygge influenza, skal du tage Xofluza som én enkeltdosis, så hurtigt som muligt inden for 48 timer efter du har været sammen med en influenzasmitted person.

Så meget Xofluza, skal du tage

Dosis af Xofluza afhænger af, hvor meget du vejer. Lægen eller apotekspersonalet vil fortælle dig, hvor meget du skal tage.

Din vægt	Xofluza-dosis
Op til 80 kg	Enkeltdosis på 40 mg, der tages som - 2 x 20 mg tabletter
80 kg eller derover	Enkeltdosis på 80 mg, der tages som - 2 x 40 mg tabletter

Xofluza kan tages med eller uden mad. Tag alle tabletterne med vand.

Hvis du har taget for meget Xofluza

Hvis du ved en fejl kommer til at tage for meget Xofluza, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet for at få vejledning.

Hvis du har glemt at tage Xofluza

Hvis du har glemt at tage noget af dosis eller hele dosis, skal du tage den så hurtigt som muligt.

Ved behandling af influenza, skal Xofluza tages inden for 48 timer efter influenzasymptomerne er startet.

Ved forebyggelse af influenza, skal Xofluza tages inden for 48 timer efter tæt kontakt med én person, der vides eller mistænkes for at have influenza.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Søg straks lægehjælp, hvis du oplever én eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:

- Svær allergisk reaktion (anafylaksi) med fx hævelser i ansigtet eller huden, kløende udslæt, lavt blodtryk og vejrtrækningsbesvær.

Hyppigheden af disse bivirkninger kan ikke fastslås på baggrund af de tilgængelige data.

Andre mulige bivirkninger:

Følgende bivirkning er **ikke almindelig** (den kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- kløende udslæt

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen (se detaljer nedenfor). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.


Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xofluza indeholder:

- Aktivt stof: baloxavirmarboxil.
- Hver 20 mg filmovertrukket tablet indeholder 20 mg baloxavirmarboxil. Hver 40 mg filmovertrukket tablet indeholder 40 mg baloxavirmarboxil.
- Øvrige indholdsstoffer: lactose-monohydrat, croscarmellosenatrium (E468), povidon, mikrokrySTALLINSK cellulose (E460), natriumstearylfumarat i tabletkernen og hypromellose, talcum (E553b) og titandioxid (E171) i filmovertrækket.

Udseende og pakningsstørrelser

Xofluza 20 mg tabletter er hvide til lysegule, aflange, filmovertrukne tabletter med “ 772” trykt på den ene side og “20” på den anden side.

Xofluza 20 mg filmovertrukne tabletter fås i blisterpakninger med 2 stk.

Xofluza 40 mg tabletter er hvide til lysegule, aflange, filmovertrukne tabletter med “BXM40” trykt på den ene side.

Xofluza 40 mg filmovertrukne tabletter fås i blisterpakninger med 2 stk.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Danmark

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret januar 2021.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.