

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xofluza 20 mg Filmtabletten
Xofluza 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Xofluza 20 mg

Jede Tablette enthält 20 mg Baloxavir marboxil.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 77,9 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Xofluza 40 mg

Jede Tablette enthält 40 mg Baloxavir marboxil.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 155,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Xofluza 20 mg

Weiß bis hellgelbe längliche Filmtabletten mit einer Länge von ca. 8,6 mm und der Prägung „Ⓢ 772“ auf einer Seite und „20“ auf der anderen Seite.

Xofluza 40 mg

Weiß bis hellgelbe längliche Filmtabletten mit einer Länge von ca. 11,1 mm und der Prägung „BXM 40“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Influenza

Xofluza wird angewendet bei Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza.

Postexpositions-Prophylaxe der Influenza

Xofluza wird zur Postexpositions-Prophylaxe einer Influenza bei Personen ab 12 Jahren angewendet.

Xofluza sollte in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Behandlung der Influenza

Eine Einmaldosis Baloxavir marboxil ist baldmöglichst innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome einzunehmen.

Postexpositions-Prophylaxe der Influenza

Eine Einmaldosis Baloxavir marboxil ist nach engem Kontakt mit einer Person mit bestätigter oder vermuteter Influenza baldmöglichst innerhalb von 48 Stunden einzunehmen (siehe Abschnitt 5.1).

Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre)

Die empfohlene orale Dosis Baloxavir marboxil ist abhängig vom Körpergewicht und in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Dosis von Baloxavir marboxil nach Körpergewicht des Patienten

Körpergewicht des Patienten	Empfohlene orale Dosis
< 80 kg	Einmaldosis von 40 mg als 2 x 20 mg Tabletten eingenommen
≥ 80 kg	Einmaldosis von 80 mg als 2 x 40 mg Tabletten eingenommen

Es liegen keine klinischen Daten zur wiederholten Anwendung von Baloxavir marboxil zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza oder zur Postexpositions-Prophylaxe innerhalb einer Influenzasaison vor.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baloxavir marboxil ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baloxavir marboxil bei Kindern < 12 Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sind mit Wasser einzunehmen.

Xofluza kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Xofluza darf nicht mit Produkten eingenommen werden, die polyvalente Kationen enthalten, dazu gehören Laxantien, Antazida oder orale Ergänzungspräparate mit Eisen, Zink, Selen, Calcium oder Magnesium (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lactose-Intoleranz

Xofluza enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Baloxavir marboxil oder dessen aktiven Metaboliten Baloxavir

Produkte, die polyvalente Kationen enthalten, können die Plasmakonzentrationen von Baloxavir verringern. Xofluza darf nicht mit Produkten eingenommen werden, die polyvalente Kationen enthalten, dazu gehören Laxantien, Antazida oder orale Ergänzungspräparate mit Eisen, Zink, Selen, Calcium oder Magnesium.

Immunantwort gegen das Influenzavirus

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Influenza-Impfstoffen und Baloxavir marboxil durchgeführt. In Studien mit natürlich erworbener und experimenteller Influenza beeinträchtigte Xofluza die humorale Antikörperreaktion auf die Influenzainfektion nicht.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Baloxavir marboxil bei Schwangeren.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, die Anwendung von Xofluza während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Baloxavir marboxil oder Baloxavir beim Menschen in die Muttermilch übertreten. Baloxavir marboxil und dessen Metabolite treten in die Milch von laktierenden Ratten über.

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter muss eine Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen abubrechen oder auf die Behandlung mit Baloxavir marboxil zu verzichten.

Fertilität

Tierstudien ergeben keinen Hinweis darauf, dass Baloxavir marboxil eine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xofluza hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden nach der Markteinführung beobachtet, darunter Berichte von Anaphylaxie/anaphylaktischen Reaktionen und weniger schweren Formen von Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Urtikaria und Angioneurotisches Ödem. Von diesen Nebenwirkungen wurde nur Urtikaria in klinischen Studien mit einer geschätzten Häufigkeitskategorie von „gelegentlich“ beobachtet.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in der Zeit nach der Markteinführung unter Anwendung von Baloxavir marboxil identifiziert (Tabelle 2), basierend auf spontanen Fallberichten und auf Fällen aus nicht interventionellen Studien. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und entsprechender Häufigkeitskategorie aufgeführt, wobei folgende Konvention verwendet wurde: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Nebenwirkungen nach der Markteinführung

Systemorganklasse (SOK)	Nebenwirkung (Bevorzugter Begriff, MedDRA)	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaxie	Nicht bekannt
	Anaphylaktische Reaktionen	Nicht bekannt
	Hypersensitivität	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Urtikaria	Gelegentlich
	Angioneurotisches Ödem	Nicht bekannt

Kinder und Jugendliche

Bei den 109 jugendlichen Patienten (≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre) war das Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem von erwachsenen Patienten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Über Überdosierungen mit Baloxavir marboxil wurde in klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet. Bei der Mehrzahl der Fälle wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Die

Daten reichen nicht aus, um festzustellen, welche Symptome als Folge einer Überdosierung zu erwarten sind.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Xofluza. Im Falle einer Überdosierung sind standardmäßige unterstützende Therapiemaßnahmen basierend auf den Anzeichen und Symptomen des Patienten einzuleiten.

Aufgrund der hohen Serumproteinbindung ist es unwahrscheinlich, dass Baloxavir signifikant durch Dialyse entfernt wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Substanzen zur systemischen Anwendung, andere antivirale Substanzen. ATC-Code: J05AX25.

Wirkmechanismus

Baloxavir marboxil ist ein Prodrug, das durch Hydrolyse in Baloxavir umgewandelt wird. Baloxavir ist die aktive Form mit Aktivität gegen Influenza. Baloxavir wirkt auf die CAP-abhängige Endonuklease (CEN), ein Influenzavirus-spezifisches Enzym in der sauren Polymeraseeinheit (PA) des viralen RNA-Polymerase-Komplexes. Dadurch wird die Transkription von Influenzavirus-Genomen gehemmt, was wiederum zu einer Hemmung der Influenzavirus-Replikation führt.

In-vitro-Aktivität

Die Konzentration, bei der die Virusvermehrung (IC_{50}) von Baloxavir zu 50% gehemmt wird, betrug in einem Enzyminhibitionstest 1,4 bis 3,1 nmol/l für Influenza-A-Viren und 4,5 bis 8,9 nmol/l für Influenza-B-Viren.

In einem MDCK-Zellkulturtest betrug die mediane effektive Konzentration (EC_{50}) von Baloxavir 0,73 nmol/l (n = 31; Bereich: 0,20 - 1,85 nmol/l) für Subtyp-A/H1N1-Stämme, 0,83 nmol/l (n = 33; Bereich: 0,35 - 2,63 nmol/l) für Subtyp-A/H3N2-Stämme und 5,97 nmol/l (n = 30; Bereich: 2,67 - 14,23 nmol/l) für Typ-B-Stämme.

In einem zellbasierten MDCK-Virustiter-Reduktionstest lagen die Werte für die 90 % effektive Konzentration (EC_{90}) von Baloxavir im Bereich von 0,46 bis 0,98 nmol/l für Subtyp-A/H1N1- und -A/H3N2-Viren, 0,80 bis 3,16 nmol/l für aviäre Subtyp-A/H5N1- und -A/H7N9-Viren und 2,21 bis 6,48 nmol/l für Typ-B-Viren.

Resistenz

Viren mit der PA/I38T/F/M/N-Mutation, die *in vitro* oder in klinischen Studien selektiert wurden, zeigen eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Baloxavir, mit Veränderungen der EC_{50} -Werte zwischen dem 11- bis 57-Fachen bei Influenza-A-Viren und dem 2- bis 8-Fachen bei Influenza-B-Viren.

In den beiden Phase-III-Studien zur Behandlung von unkomplizierter Influenza (siehe unten) wurde in Isolaten vor Behandlungsbeginn keine Resistenz gegenüber Baloxavir marboxil festgestellt. Bei 36 von 370 (9,7 %) und bei 15 von 290 (5,2 %) der mit Baloxavir marboxil behandelten Patienten wurden behandlungsbedingte Mutationen PA/I38T/M/N festgestellt, die bei keinem der mit Placebo behandelten Patienten festgestellt wurden.

In der Studie der Phase III zur Postexpositions-Prophylaxe (siehe unten) wurde bei 10 von 374 (2,7 %) der mit Baloxavir marboxil behandelten Probanden die behandlungsbedingte Mutation PA/I38T/M festgestellt. Keine PA/I38-Substitutionen wurden bei mit Placebo behandelten Probanden festgestellt, mit Ausnahme von zwei Studienteilnehmern, die Baloxavir marboxil als Rescue-Behandlung erhalten hatten.

Baloxavir ist *in vitro* gegen Influenzaviren aktiv, die als resistent gegen Neuraminidase-Hemmer gelten. Dazu gehören Stämme mit den folgenden Mutationen: H274Y in A/H1N1, E119V und R292K in A/H3N2, R152K und D198E im Typ-B-Virus, H274Y in A/H5N1, R292K in A/H7N9.

Klinische Studien

Behandlung der unkomplizierten Influenza

Bei Capstone 1 (1601T0831) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der Phase III, die in Japan und den USA durchgeführt wurde. Ziel war die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil im Vergleich zu Placebo und zu Oseltamivir bei gesunden erwachsenen und jugendlichen Patienten (im Alter von ≥ 12 Jahre bis ≤ 64 Jahre) mit unkomplizierter Influenza zu untersuchen. Die Patienten erhielten nach der Randomisierung entweder Baloxavir marboxil (Patienten mit einem Gewicht von 40 kg bis < 80 kg erhielten 40 mg und Patienten mit einem Gewicht von ≥ 80 kg erhielten 80 mg), Oseltamivir 75 mg zweimal täglich über 5 Tage (nur wenn sie 20 Jahre oder älter waren) oder Placebo. Die Anwendung erfolgte innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome.

Insgesamt wurden 1.436 Patienten (davon waren 118 ≥ 12 Jahre bis ≤ 17 Jahre) in der Influenzasaison 2016 - 2017 in der nördlichen Hemisphäre eingeschlossen. Der vorherrschende Influenzavirusstamm in dieser Studie war der Subtyp A/H3 (84,8 % bis 88,1 %), gefolgt von Subtyp B (8,3 % bis 9,0 %) und Subtyp A/H1N1pdm (0,5 % bis 3,0 %). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zum Abklingen der Symptome (*time to alleviation of symptoms* – TTAS) (Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, verstopfte Nase, Fieber oder Schüttelfrost, Gelenk- oder Muskelschmerzen und Müdigkeit). Baloxavir marboxil führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung der TTAS im Vergleich zu Placebo (Tabelle 3).

Tabelle 3: Capstone 1: Zeit bis zum Abklingen der Symptome (Baloxavir marboxil vs. Placebo)

Zeit bis zum Abklingen der Symptome (Median [Stunden])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (95%-KI) n = 455	Placebo (95%-KI) n = 230	Unterschied zwischen Baloxavir marboxil und Placebo (95%-Konfidenzintervall für die Differenz)	p-Wert
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

KI: Konfidenzintervall

Beim Vergleich der Baloxavir marboxil-Gruppe mit der Oseltamivir-Gruppe gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der TTAS (53,5 Stunden vs. 53,8 Stunden).

Der Median (95%-KI) TTAS betrug bei Patienten, deren Symptombeginn zwischen > 0 bis ≤ 24 Stunden zurücklag, 49,3 (44,0; 53,1) bzw. 82,1 (69,5; 92,9) Stunden und bei Patienten, deren Symptombeginn zwischen > 24 bis ≤ 48 Stunden zurücklag, 66,2 (54,4; 74,7) bzw. 79,4 (69,0; 91,1) Stunden, jeweils für Baloxavir marboxil und Placebo.

Die mediane Zeit bis zum Abklingen des Fiebers bei mit Baloxavir marboxil behandelten Patienten betrug 24,5 Stunden (95%-KI: 22,6; 26,6) im Vergleich zu 42,0 Stunden (95%-KI: 37,4; 44,6) bei

mit Placebo behandelten Patienten. Es wurde kein Unterschied in Bezug auf die Fieberdauer zwischen der Baloxavir marboxil-Gruppe und der Oseltamivir-Gruppe festgestellt.

Bei Capstone 2 (1602T0832) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der Phase III. Die Studie hatte das Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Einmaldosis von Baloxavir marboxil im Vergleich zu Placebo und zu Oseltamivir bei erwachsenen und jugendlichen Patienten (im Alter von ≥ 12 Jahren) mit unkomplizierter Influenza zu untersuchen. Die Studienteilnehmer hatten mindestens einen Wirtsfaktor, der sie für die Entwicklung von Komplikationen prädisponierte. Die Patienten wurden randomisiert entweder einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil (entsprechend ihres Gewichtes wie in Capstone 1), Oseltamivir 75 mg zweimal täglich über 5 Tage oder Placebo zugeteilt. Die Anwendung erfolgte innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome.

Von den insgesamt 2.184 Patienten waren 59 ≥ 12 bis ≤ 17 Jahre, 446 waren ≥ 65 bis ≤ 74 Jahre, 142 waren ≥ 75 bis ≤ 84 Jahre und 14 waren ≥ 85 Jahre alt. Die vorherrschenden Influenzavirusstämme in dieser Studie waren der Subtyp A/H3 (46,9 % bis 48,8 %) und Influenza B (38,3 % bis 43,5 %). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zur Verbesserung der Influenzasymptome (Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, verstopfte Nase, Fieber oder Schüttelfrost, Gelenk- oder Muskelschmerzen und Müdigkeit) (*time to improvement of symptoms* – TTIS). Baloxavir marboxil führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung der TTIS im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4).

Tabelle 4: Capstone 2: Zeit bis zur Verbesserung der Influenzasymptome (Baloxavir marboxil vs. Placebo)

Zeit bis zur Verbesserung der Influenzasymptome (Median [Stunden])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (95%-KI) n = 385	Placebo (95%-KI) n = 385	Unterschied zwischen Baloxavir marboxil und Placebo (95%-KI für die Differenz)	p-Wert
73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Beim Vergleich der Baloxavir marboxil-Gruppe mit der Oseltamivir-Gruppe gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der TTIS (jeweils 73,2 Stunden vs. 81,0 Stunden).

Die mediane (95%-KI) TTIS betrug bei Patienten, deren Symptombeginn zwischen > 0 bis ≤ 24 Stunden zurücklag, 68,6 (62,4; 78,8) bzw. 99,1 (79,1; 112,6) Stunden und bei Patienten, deren Symptombeginn zwischen > 24 bis ≤ 48 Stunden zurücklag, 79,4 (67,9; 96,3) bzw. 106,7 (92,7; 125,4) Stunden, jeweils für Baloxavir marboxil und Placebo.

Bei Patienten, die mit dem Typ-A/H3-Virus infiziert waren, war die mediane TTIS in der Baloxavir marboxil-Gruppe kürzer als in der Placebo-Gruppe, aber nicht im Vergleich zur Oseltamivir-Gruppe (siehe Tabelle 5). In der Subgruppe der mit Typ-B-Virus infizierten Patienten war die mediane TTIS in der Baloxavir marboxil-Gruppe kürzer als in der Placebo- und der Oseltamivir-Gruppe (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Zeit bis zur Verbesserung der Symptome nach Influenzavirus-Subtyp

Zeit bis zur Verbesserung der Symptome (Stunden) Median [95- %-KI]			
Virus	Baloxavir marboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H3	75,4 [62,4; 91,6] n = 180	100,4 [88,4; 113,4] n = 185	68,2 [53,9; 81,0] n = 190
B	74,6 [67,4; 90,2] n = 166	100,6 [82,8; 115,8] n = 167	101,6 [90,5; 114,9] n = 148

Die mediane Zeit bis zum Abklingen des Fiebers betrug in der Baloxavir marboxil-Gruppe 30,8 Stunden (95-%-KI: 28,2; 35,4), verglichen mit 50,7 Stunden (95-%-KI: 44,6; 58,8) in der Placebo-Gruppe. Es wurden keine eindeutigen Unterschiede zwischen der Baloxavir marboxil-Gruppe und der Oseltamivir-Gruppe beobachtet.

Die Gesamtinzidenz influenzabedingter Komplikationen (Tod, Hospitalisierung, Sinusitis, Otitis media, Bronchitis und/oder Pneumonie) betrug in der Baloxavir marboxil-Gruppe 2,8 % (11/388 Patienten), verglichen mit 10,4 % in der Placebo-Gruppe (40/386 Patienten). Dieser Unterschied der influenzabedingten Komplikationen in der Baloxavir marboxil-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe wurde hauptsächlich durch die geringere Inzidenz von Bronchitis (1,8 % vs. 6,0 %) und Sinusitis (0,3 % vs. 2,1 %) verursacht.

Postexpositions-Prophylaxe der Influenza

Bei der Studie 1719T0834 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, in Japan durchgeführte Studie der Phase III mit 749 Probanden, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil im Vergleich zu Placebo zur Postexpositions-Prophylaxe von Influenza zu untersuchen. Die Probanden waren Haushaltskontakte von influenzainfizierten Index-Patienten.

Insgesamt erhielten 607 Probanden ab 12 Jahren und älter entweder Baloxavir marboxil (wie in den Behandlungsstudien nach Gewicht dosiert) oder Placebo. Die Mehrzahl (74 %) wurde innerhalb von 24 Stunden nach Einsetzen der Symptome bei den Index-Patienten eingeschlossen. Die vorherrschenden Influenzavirus-Stämme bei den Index-Patienten waren der Subtyp A/H3 (49,1 %) und der Subtyp A/H1N1pdm (46,2 %) gefolgt von Influenza B (0,9 %).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Haushaltskontakte, die mit dem Influenzavirus infiziert waren und im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 10 Fieber und mindestens ein Atemwegssymptom aufwiesen.

Der Anteil der Probanden mit im Labor bestätigter klinischer Influenza war in der Baloxavir marboxil-Gruppe mit 1,9 % statistisch signifikant niedriger im Vergleich zu 13,6 % in der Placebo-Gruppe (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Anteil an Probanden mit Influenzavirus, Fieber und mindestens einem Atemwegssymptom (Baloxavir marboxil vs. Placebo)

Anteil an Probanden mit Influenzavirus, Fieber und mindestens einem Atemwegssymptom (%) mITT-Population

Baloxavir marboxil (95%-KI)	Placebo (95%-KI)	Risikoverhältnis (95%-KI für Risikoverhältnis)	p-Wert
n = 374 1,9 (0,8; 3,8)	n = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Anteil an Probanden \geq 12 Jahre mit Influenzavirus, Fieber und mindestens einem respiratorischen 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

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xofluza eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung der Influenza und Prävention der Influenza gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Baloxavir marboxil nahezu vollständig in den aktiven Metaboliten Baloxavir umgewandelt. Die Plasmakonzentration von Baloxavir marboxil ist sehr niedrig oder unterhalb der Bestimmungsgrenze ($< 0,100$ ng/ml).

Nach oraler Anwendung einer Einmaldosis von 80 mg Baloxavir marboxil beträgt die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenplasmakonzentration (T_{max}) im Nüchternzustand ca. 4 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Baloxavir nach oraler Anwendung von Baloxavir marboxil wurde nicht untersucht.

Wechselwirkung mit Nahrung

Eine Studie zu Wechselwirkungen mit Nahrung, in der gesunden Freiwilligen Baloxavir marboxil im Nüchternzustand und zu einer Mahlzeit (ca. 400 bis 500 kcal, einschließlich 150 kcal Fett) gegeben wurde, wies darauf hin, dass die C_{max} und die AUC von Baloxavir um 48 % bzw. 36 % verringert waren, wenn Baloxavir marboxil zu einer Mahlzeit angewendet wurde. Die T_{max} blieb nach Nahrungsaufnahme unverändert. In klinischen Studien wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit bei Anwendung von Baloxavir marboxil mit oder ohne Mahlzeiten beobachtet.

Verteilung

In einer *In-vitro*-Studie wurde Baloxavir zu 92,9 % bis 93,9 % an menschliche Serumproteine, hauptsächlich Albumin, gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Baloxavir beträgt nach Anwendung einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil während der terminalen Eliminationsphase (V_z/F) ca. 1.180 Liter bei kaukasischen und ca. 647 Liter bei japanischen Probanden.

Biotransformation

Baloxavir wird primär durch UGT1A3 durch Bildung eines Glucuronids metabolisiert und CYP3A4 leistet durch Bildung eines Sulfoxids nur einen geringen Beitrag.

Wechselwirkungsstudien

Basierend auf *In-vitro*- und *In-vivo*-Arzneimittelwechselwirkungsstudien (*drug-drug interaction* - DDI) wird nicht erwartet, dass Baloxavir marboxil und Baloxavir die Isoenzyme der CYP- oder UGT-Familien inhibiert oder eine relevante Induktion der CYP-Enzyme verursacht.

Basierend auf *In-vitro*-Transporter-Studien und *In-vivo*-DDI-Studien wird keine relevante pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Baloxavir marboxil oder Baloxavir und Arzneimitteln, die Substrate der folgenden Transporter sind, erwartet: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 oder MATE2K.

Ausscheidung

Nach Anwendung einer oralen Einmaldosis von 40 mg ¹⁴C-markiertem Baloxavir marboxil, betrug der Anteil der mit den Fäzes ausgeschiedenen gesamten Radioaktivität 80,1 % der angewendeten Dosis, und der mit dem Urin ausgeschiedene Anteil 14,7 % (3,3 % und 48,7 % der angewendeten Dosis wurde als Baloxavir mit dem Urin bzw. mit den Fäzes ausgeschieden).

Elimination

Die scheinbare terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2,z}$) von Baloxavir nach Anwendung einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil beträgt bei kaukasischen Probanden 79,1 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach Anwendung einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil zeigt Baloxavir im Dosisbereich von 6 mg bis 80 mg eine lineare Pharmakokinetik.

Besondere Patientengruppen

Körpergewicht

Das Körpergewicht ist basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse eine signifikante Kovariate der Pharmakokinetik von Baloxavir. Die Dosierungsempfehlungen für Baloxavir marboxil basieren auf dem Körpergewicht (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde keine klinisch bedeutsame Wirkung des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Baloxavir identifiziert. Eine geschlechtsspezifische Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Ethnische Abstammung

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse ist die ethnische Abstammung zusätzlich zum Körpergewicht eine Kovariate der oralen Clearance (CL/F) von Baloxavir. Dennoch ist basierend auf der ethnischen Abstammung keine Dosisanpassung von Baloxavir marboxil erforderlich.

Alter

In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden Plasmakonzentrationen aus klinischen Studien bei Probanden im Alter von 12 bis 64 Jahren ausgewertet. Das Alter wurde nicht als relevante Kovariate der Pharmakokinetik von Baloxavir identifiziert.

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Daten zur Pharmakokinetik von Baloxavir bei Kindern und Jugendlichen (< 12 Jahren) vor.

Ältere Patienten

Pharmakokinetische Daten, die bei 181 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahre gesammelt wurden, zeigen, dass die Baloxavir-Exposition im Plasma ähnlich der bei Patienten im Alter von ≥ 12 bis 64 Jahre war.

Nierenfunktionsstörung

Die Wirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Baloxavir marboxil oder Baloxavir wurden nicht untersucht. Es wird nicht erwartet, dass eine Nierenfunktionsstörung die Elimination von Baloxavir marboxil oder Baloxavir verändert.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A und B) wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Baloxavir im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe mit normaler Leberfunktion beobachtet.

Die Pharmakokinetik bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, akuter Toxizität und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Verlängerungen der Thromboplastinzeit und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit wurden bei Ratten bei Expositionen beobachtet, die mindestens der Exposition des Menschen basierend auf $AUC_{0-24\text{Std}}$ unter spezifischen experimentellen Bedingungen entsprachen, d.h. im Nüchternzustand und wenn die Nahrungsmittel entweder autoklaviert oder bestrahlt wurden, was zu Vitamin-K-limitierenden/ oder -Mangel-Bedingungen führte. Diese Wirkungen wurden in Studien an Affen bis zu einer Dauer von 4 Wochen bei der höchsten getesteten Dosis, die dem 8-fachen der Exposition des Menschen basierend auf $AUC_{0-24\text{Std}}$ entspricht, nicht beobachtet. Sie werden als begrenzt klinisch relevant angesehen.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Baloxavir marboxil durchgeführt.

Das Prodrug Baloxavir marboxil und seine aktive Form Baloxavir wurden nicht als genotoxisch eingestuft, da sie im bakteriellen Rückmutationstest und in Mikronukleustests mit kultivierten Säugetierzellen negativ getestet wurden und Baloxavir marboxil im *In-vivo*-Mikronukleustest an Nagern negativ war.

Baloxavir marboxil hatte nach oraler Gabe von Dosen, die der 5-fachen menschlichen Exposition basierend auf $AUC_{0-24\text{Std}}$ entsprechen, keine Wirkung auf die Fertilität bei männlichen oder weiblichen Ratten.

Baloxavir marboxil verursachte bei Ratten oder Kaninchen keine Missbildungen.

Die orale embryofetale Entwicklungsstudie von Baloxavir marboxil an Ratten mit täglichen Dosen vom 6. bis zum 17. Gestationstag zeigte bis zur höchsten getesteten Dosis, die der 5-fachen menschlichen Exposition basierend auf $AUC_{0-24\text{Std}}$ entspricht, keine Anzeichen maternaler oder fetaler Toxizität.

Bei Kaninchen führte eine Dosis, die der 14-fachen menschlichen Exposition entspricht basierend auf $AUC_{0-24\text{Std}}$ gemäß der maximalen beim Menschen empfohlenen Dosis [MHRD], zu einer mütterlichen Toxizität, die zu Fehlgeburten und einer signifikanten Erhöhung der Inzidenz von Föten mit Skelettveränderung (zervikale Rippe) führte. Die Skelettveränderungen bildeten sich während des Wachstumsprozesses umliegender zervikaler Wirbel zurück. Eine Dosis, die der 6-fachen menschlichen Exposition basierend auf der $AUC_{0-24\text{Std}}$ entspricht, zeigte bei Kaninchen keine Nebenwirkungen.

Die prä- und postnatalen Studien mit Ratten zeigten sowohl bei den Muttertieren als auch bei den Jungtieren bis zur höchsten getesteten Dosis, die der 5-fachen menschlichen Exposition basierend auf der AUC_{0-24Std} entspricht, keine arzneimittelbedingten unerwünschten Befunde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Croscarmellose-Natrium (E468)

Povidon (K25)

Mikrokristalline Cellulose (E460)

Natriumstearylfumarat

Filmüberzug

Hypromellose

Talkum (E553b)

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (OPA/Aluminiumfolie/PVS, mit Aluminiumfolie versiegelt)

Packung mit 2 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Straße 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt einen PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xofluza 20 mg Filmtabletten
Baloxavir marboxil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 20 mg Baloxavir marboxil.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

2 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen
Nehmen Sie beide Tabletten zusammen als Einmaldosis ein

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1500/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xofluza 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xofluza 20 mg Filmtabletten
Baloxavir marboxil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xofluza 40 mg Filmtabletten
Baloxavir marboxil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 40 mg Baloxavir marboxil.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

2 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen
Nehmen Sie beide Tabletten zusammen als Einmaldosis ein

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1500/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xofluza 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xofluza 40 mg Filmtabletten

Baloxavir marboxil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Xofluza 20 mg Filmtabletten Xofluza 40 mg Filmtabletten Baloxavir marboxil

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xofluza und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xofluza beachten?
3. Wie ist Xofluza einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xofluza aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xofluza und wofür wird es angewendet?

Was ist Xofluza?

Xofluza enthält Baloxavir marboxil. Dies ist ein antivirales Arzneimittel, das als „CAP-abhängiger Endonuclease-Hemmer“ bezeichnet wird.

Xofluza wird angewendet zur Behandlung und Vorbeugung der Virusgrippe (Influenza). Dieses Arzneimittel stoppt die Ausbreitung von Grippeviren im Körper - und trägt dazu bei, die Zeit bis zur Erholung von den Symptomen zu verkürzen.

Wofür wird Xofluza angewendet?

- Xofluza wird angewendet zur Behandlung der Virusgrippe bei Patienten ab 12 Jahren oder älter, die seit weniger als 48 Stunden Grippe-symptome haben.
- Xofluza wird angewendet zur Vorbeugung einer Virusgrippe bei Personen ab 12 Jahren oder älter, die mit einer Person engen Kontakt hatten, von der bekannt ist oder vermutet wird, dass sie eine Virusgrippe hat.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xofluza beachten?

Xofluza darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Baloxavir marboxil oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Xofluza einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht an Kinder unter 12 Jahren gegeben werden, da die Wirkungen von Xofluza in dieser Altersgruppe nicht bekannt sind.

Einnahme von Xofluza zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Xofluza darf nicht eingenommen werden zusammen mit:

- Abführmitteln (Laxanzien), magensäurebindenden Arzneimitteln (Antazida) oder Ergänzungspräparate, die Eisen, Zink, Selen, Calcium oder Magnesium enthalten.

Die oben aufgeführten Arzneimittel können die Wirkung von Xofluza abschwächen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, die Anwendung von Xofluza zu vermeiden. Fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xofluza hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Xofluza enthält Lactose

Xofluza enthält Lactose (eine Zuckerart). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Xofluza enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Xofluza einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie ist Xofluza einzunehmen?

Zur Behandlung einer Virusgrippe nehmen Sie Xofluza als Einmaldosis baldmöglichst innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen Ihrer Grippe-symptome ein.

Zur Vorbeugung einer Virusgrippe nehmen Sie Xofluza als Einmaldosis baldmöglichst innerhalb von 48 Stunden nach Kontakt mit einer infizierten Person ein.

Wie viel Xofluza müssen Sie einnehmen?

Die für Sie geeignete Dosis von Xofluza hängt von Ihrem Körpergewicht ab. Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihnen sagen, wie viel Sie einnehmen müssen.

Ihr Körpergewicht	Dosis von Xofluza
Bis zu 80 kg	Einmaldosis von 40 mg als - 2 x 20-mg-Tabletten
80 kg oder mehr	Einmaldosis von 80 mg als - 2 x 40-mg-Tabletten

Xofluza kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Nehmen Sie alle Tabletten mit Wasser ein.

Wenn Sie eine größere Menge von Xofluza eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge von diesem Arzneimittel eingenommen haben als Sie sollten, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie die Einnahme von Xofluza vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Teildosis oder Ihrer gesamten Dosis vergessen haben, holen Sie dies baldmöglichst nach.

Zur Behandlung einer Virusgrippe sollten Sie Xofluza innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen Ihrer Grippe-symptome einnehmen.

Zur Vorbeugung einer Virusgrippe sollten Sie Xofluza innerhalb von 48 Stunden nach engem Kontakt mit einer Person, von der bekannt ist oder vermutet wird, dass sie eine Virusgrippe hat, einnehmen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

- Schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie), mit Anzeichen wie Schwellung von Gesicht oder Haut, juckendem Hautausschlag, niedrigem Blutdruck und Atembeschwerden.

Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen kann mit den vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Die folgende Nebenwirkung tritt **gelegentlich** auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Juckender Hautausschlag

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem*](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xofluza aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xofluza enthält

- Der Wirkstoff ist: Baloxavir marboxil.
- Jede 20-mg-Filmtablette enthält 20 mg Baloxavir marboxil. Jede 40-mg-Filmtablette enthält 40 mg Baloxavir marboxil.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium (E468), Povidon, mikrokristalline Cellulose (E460), Natriumstearyl fumarat im Tablettenkern, und Hypromellose, Talkum (E553b) und Titandioxid (E171) im Filmüberzug.

Wie Xofluza aussieht und Inhalt der Packung

Xofluza 20 mg Tabletten sind weiße bis hellgelbe, längliche Filmtabletten mit der Prägung „ 772“ auf einer Seite und „20“ auf der anderen Seite.

Xofluza 20 mg Filmtabletten sind in Blisterpackungen mit 2 Stück erhältlich.

Xofluza 40 mg Tabletten sind weiße bis hellgelbe, längliche Filmtabletten mit der Prägung „BXM40“ auf einer Seite.

Xofluza 40 mg Filmtabletten sind in Blisterpackungen mit 2 Stück erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 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

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

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

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.