

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xofluza 20 mg comprimidos recubiertos con película. .
Xofluza 40 mg comprimidos recubiertos con película.
Xofluza 80 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Xofluza 20 mg

Cada comprimido contiene 20 mg de baloxavir marboxil.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 77,9 mg de lactosa monohidrato.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

Xofluza 40 mg

Cada comprimido contiene 40 mg de baloxavir marboxil.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 155,8 mg de lactosa monohidrato
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Xofluza 80 mg


Cada comprimido contiene 80 mg de baloxavir marboxil.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 311,6 mg de lactosa monohidrato
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Xofluza 20 mg

Comprimidos recubiertos con película oblongos, de color blanco a amarillo claro, de aproximadamente 8,6 mm de longitud, con la impresión “ 772” en una cara y “20” en la otra.

Xofluza 40 mg

Comprimidos recubiertos con película oblongos, de color blanco a amarillo claro, de aproximadamente 11,1 mm de longitud, con la impresión “BXM40” en una cara.

Xofluza 80 mg

Comprimidos recubiertos con película oblongos, de color blanco a amarillo claro, de aproximadamente 16,1 mm de longitud, con la impresión “BXM80” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la gripe

Xofluza está indicado para el tratamiento de la gripe sin complicaciones en pacientes de 1 año en adelante.

Profilaxis posexposición de la gripe

Xofluza está indicado para la profilaxis posexposición de la gripe en personas de 1 año en adelante.

Xofluza se debe utilizar de acuerdo a las recomendaciones oficiales

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento de la gripe

Se debe tomar una dosis única de baloxavir marboxil lo antes posible dentro de las 48 horas posteriores al inicio de los síntomas.

Profilaxis posexposición de la gripe

Se debe tomar una dosis única de baloxavir marboxil lo antes posible dentro de las 48 horas tras el contacto estrecho con una persona que se sabe o se sospecha que tiene gripe (ver sección 5.1).

Adultos, adolescentes, niños y bebés (≥ 1 año de edad)

La dosis única oral recomendada de baloxavir marboxil está determinada por el peso corporal (ver Tabla 1).

Los adultos, adolescentes y niños que no pueden o tienen dificultad para tragar comprimidos, o aquellos que requieren administración enteral, pueden recibir tratamiento con Xofluza granulado para suspensión oral. Consulte la información de prescripción de Xofluza granulado para suspensión oral.

Tabla 1. Posología de Baloxavir marboxil según el peso corporal del paciente (≥ 1 año de edad)

Peso corporal del paciente (kg)	Dosis oral recomendada
<20 kg	consulte la información de prescripción de Xofluza granulado para suspensión oral.
≥ 20 kg - < 80 kg	Dosis única de 40 mg tomada como 1 comprimido de 40 mg o 2 comprimidos de 20 mg
≥ 80 kg	Dosis única de 80 mg tomada como 1 comprimido de 80 mg o 2 comprimidos de 40 mg

No existen datos clínicos sobre el uso de dosis repetidas de baloxavir marboxil para el tratamiento de la gripe no complicada o para la profilaxis posexposición en una temporada de gripe.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (clase A o B de Child-Pugh). No se ha establecido la seguridad y eficacia de baloxavir marboxil en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh)

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de baloxavir marboxil en niños menores de 1 año. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía oral. Los comprimidos se deben tomar con agua.

Xofluza se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

Xofluza no se debe tomar junto con productos que contengan cationes polivalentes como laxantes, antiácidos, ni con suplementos orales que contengan hierro, zinc, selenio, calcio o magnesio (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Intolerancia a la lactosa

Xofluza contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre baloxavir marboxil o su metabolito activo baloxavir

Los productos que contienen cationes polivalentes pueden disminuir la concentración plasmática de baloxavir. Xofluza no se debe tomar junto con productos que contengan cationes polivalentes como laxantes, antiácidos, ni con suplementos orales que contengan hierro, zinc, selenio, calcio o magnesio.

Respuesta inmunitaria al virus de la gripe

No se han realizado estudios de interacciones entre vacunas antigripales y baloxavir marboxil. En estudios de gripe adquirida de forma natural e inducida experimentalmente, el tratamiento con Xofluza no alteró la respuesta humoral de anticuerpos frente a la infección de la gripe.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de baloxavir marboxil en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Xofluza durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si baloxavir marboxil o baloxavir se excretan en la leche materna humana. Baloxavir marboxil y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o no iniciar el tratamiento con Xofluza tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los estudios de baloxavir marboxil realizados en animales no han mostrado efectos sobre la fertilidad masculina ni femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Xofluza tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad posteriores a la comercialización, que incluyen reacciones de anafilaxia/anafilácticas y formas menos graves de reacciones de hipersensibilidad, como urticaria y angioedema. De estas reacciones adversas, solo la urticaria se observó en ensayos clínicos con una frecuencia estimada categorizada como “poco frecuente”.

Tabla de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas al medicamento a partir de la experiencia poscomercialización de baloxavir marboxil (Tabla 2), según informes de casos de notificación espontánea y casos de estudios observacionales. Las reacciones adversas se presentan según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la correspondiente estimación de la categoría de frecuencia de cada una de las reacciones adversas al medicamento se basa en la siguiente convención:

muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento a partir de la experiencia poscomercialización en adultos, adolescentes y pacientes pediátricos

Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa (término preferente, MedDRA)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia	Frecuencia no conocida
	Reacciones anafilácticas	Frecuencia no conocida
	Hipersensibilidad	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria*	Poco frecuentes
	Angioedema	Frecuencia no conocida

*La frecuencia de la urticaria se basa en datos de ensayos clínicos de estudios en adultos y adolescentes. Las otras RA enumerados anteriormente no se notificaron en los estudios clínicos.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de baloxavir marboxil en pacientes pediátricos (de 1 a < 12 años) se determinó a partir de los datos recopilados de los estudios de tratamiento y estudios de profilaxis posexposición. En la Tabla 3 se presentan las reacciones adversas a los medicamentos identificadas a partir de la experiencia de los ensayos clínicos.

Se han notificado reacciones anafilácticas, anafilaxia, urticaria y angioedema (hinchazón de cara, párpados y labios) en la población pediátrica poscomercialización (ver Tabla 2).

Tabla 3. Reacciones adversas a medicamentos en niños notificados en ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa (término preferente, MedDRA)	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	<u>Diarrea</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Vómitos</u>	<u>Frecuentes</u>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Erupción</u>	<u>Frecuentes</u>

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han recibido informes de sobredosis de baloxavir marboxil de ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización. En la mayoría de casos de sobredosis, no se notificaron reacciones adversas.

No hay suficientes datos para determinar qué síntomas pueden esperarse como resultado de una sobredosis.

Tratamiento

No existe ningún antídoto conocido específico para Xofluza. En caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento de soporte pertinente en función de los signos y síntomas del paciente.

Es poco probable que baloxavir sea eliminado de forma significativa mediante diálisis debido a su elevada unión a proteínas séricas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, otros antivirales, código ATC: J05AX25.

Mecanismo de acción

Baloxavir marboxil es un profármaco que es transformado por hidrólisis en baloxavir, la forma activa que ejerce la actividad antigripal. Baloxavir actúa sobre la endonucleasa cap-dependiente (ECD), una enzima específica del virus de la gripe en la subunidad de la proteína ácida (PA) del complejo de la ARN polimerasa viral y, en consecuencia, inhibe la transcripción de los genomas del virus de la gripe, con la consiguiente inhibición de la replicación del virus.

Actividad in vitro

En un análisis de inhibición enzimática, la concentración inhibitoria del 50 % (CI₅₀) de baloxavir fue de 1,4 a 3,1 nmol/l frente a los virus de la gripe A y de 4,5 a 8,9 nmol/l frente a los virus de la gripe B.

En un análisis en cultivo de células MDCK, la mediana de la concentración eficaz del 50 % (CE₅₀) de baloxavir fue de 0,73 nmol/l (n = 31; intervalo: 0,20-1,85 nmol/l) frente a las cepas del subtipo A/H1N1, de 0,83 nmol/l (n = 33; intervalo: 0,35-2,63 nmol/l) frente a las cepas del subtipo A/H3N2 y de 5,97 nmol/l (n = 30; intervalo: 2,67-14,23 nmol/l) frente a las cepas del tipo B.

En un análisis de reducción de la carga viral en células MDCK, la concentración eficaz del 90 % (CE₉₀) de baloxavir estuvo en el intervalo de 0,46 a 0,98 nmol/l frente a los virus de los subtipos A/H1N1 y A/H3N2, de 0,80 a 3,16 nmol/l frente a los virus de la gripe aviar subtipo A/H5N1 y A/H7N9, y de 2,21 a 6,48 nmol/l frente a los virus del tipo B.

Resistencia

Los virus que albergan la mutación PA/I38T/F/M/N/S seleccionada *in vitro* o de estudios clínicos muestran una menor susceptibilidad a baloxavir con cambios en los valores de CE₅₀ que van de 11 a 57 veces para los virus de gripe A y de 2 a 8 veces para los virus de gripe B.

En los tres estudios de fase III del tratamiento de la gripe no complicada (ver a continuación), no se detectó resistencia a baloxavir en las cepas iniciales. En dos estudios llevados a cabo en adultos y adolescentes, se detectaron mutaciones emergentes al tratamiento PA/I38T/M/N en 36/370 (9,7 %) y en 15/290 (5,2 %) de los pacientes tratados con baloxavir marboxil pero no se detectaron en ningún paciente tratado con placebo.

En el estudio de fase 3 en pacientes pediátricos, se encontraron mutaciones emergentes durante el tratamiento PA/I38T/M/S en 11 de 57 (19,3 %) pacientes infectados con gripe en el grupo de pacientes tratados con baloxavir marboxil.

En el estudio de fase III de la profilaxis posterior a la exposición (ver más abajo), se encontraron PA/I38T/M en 10 de 374 (2,7 %) de los pacientes tratados con baloxavir marboxil. No se detectaron sustituciones de PA/I38 en pacientes tratados con placebo, con la excepción de 2 pacientes que recibieron baloxavir marboxil como medicamento de rescate.

Baloxavir es activo *in vitro* contra virus de la gripe que son considerados resistentes a los inhibidores de la neuraminidasa, incluidas cepas con las siguientes mutaciones: H274Y en A/H1N1, E119V y R292K en A/H3N2, R152K y D198E en los virus del tipo B, H274Y en A/H5N1, R292K en A/H7N9.

Ensayos clínicos

Tratamiento de la gripe no complicada

Pacientes adultos y adolescentes

Capstone 1 (1601T0831), fue un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, llevado a cabo en Japón y EEUU diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de una dosis única de comprimido oral de baloxavir marboxil en comparación con placebo y con oseltamivir, en pacientes adultos y adolescentes (≥ 12 y ≤ 64 años edad) con gripe no complicada y por lo demás sanos. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir baloxavir marboxil (los pacientes con un peso de 40 a < 80 kg recibieron 40 mg y aquellos con un peso ≥ 80 kg recibieron 80 mg), oseltamivir 75 mg dos veces al día durante 5 días (sólo si la edad era ≥ 20 años) o placebo. La administración de la dosis tuvo lugar dentro de las 48 primeras horas de aparición de los síntomas.

Se reclutaron un total de 1436 pacientes (de los cuales 118 tenían edades entre ≥ 12 años a ≤ 17 años) en la temporada de gripe de 2016-2017 del hemisferio norte. La cepa del virus de la gripe predominante en este estudio fue del subtipo A/H3 (del 84,8 % al 88,1 %), seguida del tipo B (del 8,3 % al 9,0 %) y del subtipo A/H1N1pdm (del 0,5 % al 3,0 %). La variable principal de eficacia fue el tiempo hasta el alivio de los síntomas (tos, dolor de garganta, cefalea, congestión nasal, febrícula o escalofríos, dolor muscular o articular y fatiga) (TTAS, por sus siglas en inglés). Baloxavir marboxil provocó una reducción estadísticamente significativa en el TTAS en comparación con el placebo (ver Tabla 4).

Tabla 4. Capstone 1: Tiempo hasta el alivio de los síntomas (baloxavir marboxil frente a placebo), población ITTI *

Tiempo hasta el alivio de los síntomas (mediana [horas])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC del 95 %) N = 455	Placebo (IC del 95 %) N = 230	Diferencia entre baloxavir marboxil y placebo (IC del 95 % de la diferencia)	Valor de P
53,7 (49,5, 58,5)	80,2 (72,6, 87,1)	-26,5 (-35,8, -17,8)	<0,0001

IC: intervalo de confianza

*ITTI: La población infectada por intención de tratar constaba de pacientes que recibieron el fármaco del estudio con un diagnóstico confirmado de gripe. La confirmación de la gripe se basó en los resultados de la RT-PCR del Día 1.

En la comparación del grupo de baloxavir marboxil con el grupo de oseltamivir, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el TTAS (53,5 h y 53,8 h, respectivamente).

La mediana (IC del 95%) del TTAS fue de 49,3 (44,0, 53,1) y de 82,1 (69,5, 92,9) horas para los pacientes que tuvieron síntomas durante > 0 a ≤ 24 horas, y de 66,2 (54,4, 74,7) y de 79,4 (69,0, 91,1) horas para los pacientes que tuvieron síntomas durante >24 a ≤ 48 horas para baloxavir marboxil y placebo, respectivamente.

La mediana del tiempo hasta la resolución de la fiebre en los pacientes tratados con baloxavir marboxil fue de 24,5 horas (IC del 95 %: 22,6, 26,6) y en los que recibieron el placebo, de 42,0 horas (IC del 95 %: 37,4, 44,6). No se observaron diferencias en la duración de la fiebre entre el grupo con baloxavir marboxil y el de oseltamivir.

Capstone 2 (1602T0832), fue un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de una dosis única de comprimido oral de baloxavir marboxil, en comparación con placebo o con oseltamivir, en pacientes adultos y adolescentes (≥ 12 años edad) con gripe no complicada que tenían al menos un factor de riesgo para desarrollar complicaciones. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una única dosis oral de baloxavir marboxil (según el peso como en Capstone 1), oseltamivir 75 mg dos veces al día durante 5 días o placebo. La administración de la dosis tuvo lugar dentro de las 48 primeras horas de aparición de los síntomas.

De un total de 2184 pacientes, 59 tenían edades comprendidas entre ≥ 12 a ≤ 17 años, 446 pacientes tenían entre ≥ 65 a ≤ 74 años, 142 pacientes tenían entre ≥ 75 a ≤ 84 años y 14 pacientes con ≥ 85 años edad. Los virus de la gripe predominantes en este estudio fueron del subtipo A/H3 (del 46,9 % al 48,8 %) y del tipo B (del 38,3 % al 43,5 %). La variable principal de eficacia fue el tiempo hasta la mejora de los síntomas gripales (tos, dolor de garganta, cefalea, congestión nasal, febrícula o escalofríos, dolor muscular o articular y fatiga) (TTIS, por sus siglas en inglés). Baloxavir marboxil provocó una reducción estadísticamente significativa en el TTIS en comparación con el placebo (ver Tabla 5).

Tabla 5. Capstone 2: Tiempo hasta la mejora de los síntomas gripales (baloxavir marboxil frente a placebo), población ITTI

Tiempo hasta la mejora de los síntomas gripales (mediana [horas])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC del 95 %) N = 385	Placebo (IC del 95 %) N = 385	Diferencia entre baloxavir marboxil y placebo (IC del 95 % de la diferencia)	Valor de P
73,2 (67,5, 85,1)	102,3 (92,7, 113,1)	-29,1 (-42,8, -14,6)	<0,0001

Cuando se comparó el grupo de baloxavir marboxil con el grupo de oseltamivir, no se observó diferencia estadísticamente significativa en el TTIS (73,2 h y 81,0 h, respectivamente).

La mediana (IC del 95%) del TTIS fue de 68,6 (62,4, 78,8) y 99,1 (79,1, 112,6) horas para los pacientes que tuvieron síntomas durante > 0 a ≤ 24 horas y 79,4 (67,9, 96,3) y 106,7 (92,7, 125,4) horas para los pacientes que tuvieron síntomas durante > 24 a ≤ 48 horas para baloxavir marboxil y placebo, respectivamente.

En los pacientes infectados por el virus del subtipo A/H3, la mediana TTIS fue menor en el grupo de baloxavir marboxil comparado con el de placebo, pero no comparado con el grupo de oseltamivir (ver Tabla 6). En el subgrupo de pacientes infectados por el virus del tipo B, la mediana TTIS fue menor en el grupo de baloxavir marboxil que en los grupos de placebo y oseltamivir (ver Tabla 6).

Tabla 6. Tiempo hasta la mejora de los síntomas por subtipo de virus de la gripe, población ITTI

Tiempo hasta la mejora de los síntomas (horas) Mediana [IC del 95 %]			
Virus	Baloxavir marboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H3	75,4 [62,4, 91,6] N = 180	100,4 [88,4, 113,4] N = 185	68,2 [53,9, 81,0] N = 190
B	74,6 [67,4, 90,2] N = 166	100,6 [82,8, 115,8] N = 167	101,6 [90,5, 114,9] N = 148

La mediana del tiempo hasta la resolución de la fiebre fue de 30,8 horas (IC del 95 %: 28,2, 35,4) en el grupo de baloxavir marboxil y de 50,7 horas (IC del 95 %: 44,6, 58,8) en el de placebo. No se observaron diferencias claras entre los grupos de baloxavir marboxil y oseltamivir.

La incidencia global de complicaciones asociadas a la gripe (muerte, hospitalización, sinusitis, otitis media, bronquitis y/o neumonía) fue del 2,8 % (11/388 pacientes) en el grupo con baloxavir marboxil, comparado con 10,4 % (40/386 pacientes) en el grupo con placebo. La menor incidencia global de complicaciones asociadas a la gripe en el grupo de baloxavir marboxil en comparación con el grupo de placebo se debió principalmente a una menor incidencia de bronquitis (1,8 % y 6,0 %, respectivamente) y de sinusitis (0,3 % y 2,1 %, respectivamente).

Pacientes pediátricos (edad 1 < 12 años)

Ministone-2 (CP40563) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con control activo, diseñado para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de una dosis oral única de granulado de baloxavir marboxil en comparación con oseltamivir en pacientes pediátricos (1 año de edad a < 12 años) sin otras patologías y con síntomas similares a los de la gripe.

Un total de 173 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir una dosis oral única de baloxavir marboxil según el peso corporal (2 mg/kg para pacientes que pesaban < 20 kg o 40 mg para pacientes que pesaban ≥ 20 kg) u oseltamivir (dosis en función del peso corporal) durante 5 días. Los pacientes podían recibir paracetamol, según necesidad. Se incluyeron en el estudio pacientes con factores ligados al huésped que predisponían al desarrollo de complicaciones (14 % (25/173)). La cepa predominante del virus de la gripe en este estudio fue el subtipo A/H3. El objetivo principal fue comparar la seguridad de una dosis única de baloxavir marboxil frente a 5 días de oseltamivir administrado dos veces al día. Un objetivo secundario fue comparar la eficacia de baloxavir marboxil con oseltamivir en función de las variables de eficacia, incluido el tiempo hasta el alivio de los signos y síntomas de la gripe (tos y síntomas nasales, tiempo hasta retorno a la salud y actividad normales y duración de la fiebre).

El tiempo hasta alivio de los signos y síntomas de la gripe fue comparable entre el grupo de baloxavir marboxil (mediana de 138,1 horas [IC 95 %: 116,6, 163,2]) y el grupo de oseltamivir (mediana de 150 horas [IC 95 %: 115,0, 165,7]), consulte la Tabla 7.

Tabla 7 Tiempo hasta el alivio de los signos y síntomas de la gripe, población ITTI

Tiempo hasta el alivio de los síntomas (Mediana [horas])	
Baloxavir marboxil (IC 95 %) N=80	Oseltamivir (IC 95 %) N=43

138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)
-------------------------	-------------------------

La mediana de duración de la fiebre entre el grupo de baloxavir marboxil (41,2 horas [IC 95 %: 24,5, 45,7]) y el grupo de oseltamivir (46,8 horas [IC 95 %: 30,0, 53,5]) fue comparable.

La incidencia global de complicaciones relacionadas con la gripe (muerte, hospitalización, neumonía, bronquitis, sinusitis, otitis media, encefalitis/encefalopatía, convulsiones febriles, miositis) fue del 7,4 % (6/81 pacientes) en el grupo de baloxavir marboxil y del 7 % (3/43 pacientes) en el grupo de oseltamivir. La incidencia de otitis media fue del 3,7 % (3/81 pacientes) en el grupo de baloxavir marboxil y del 4,7 % (2/43 pacientes) en el grupo de oseltamivir. En un paciente del grupo de baloxavir marboxil se produjeron sinusitis, neumonía y bronquitis y en un paciente del grupo de oseltamivir se produjeron convulsiones febriles.

Profilaxis posexposición de la gripe

El estudio 1719T0834 fue un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico llevado a cabo para 749 pacientes en Japón para evaluar la eficacia y seguridad de una dosis única de un comprimido oral o una dosis única de granulado de baloxavir marboxil en comparación con placebo para la profilaxis de la gripe posexposición a la misma. Los participantes en el estudio habían tenido contacto doméstico con pacientes infectados por el virus de la gripe.

607 pacientes >12 años, y 142 pacientes de 1 a < 12 años recibieron bien la dosis de baloxavir marboxil según el peso, como en los estudios de tratamiento, o placebo. La mayoría de los pacientes (73,0 %) fueron incluidos dentro de las 24 horas posteriores a la aparición de los síntomas en el grupo de pacientes de referencia. Las cepas del virus de la gripe predominantes en los pacientes de referencia fueron del subtipo A/H3 (48,6 %) y del subtipo A/H1N1pdm (47,5 %), seguidas de gripe B (0,7 %).

La variable principal de eficacia fue la proporción de convivientes participantes que contrajeron la infección por el virus de la gripe y que presentaron fiebre y al menos un síntoma respiratorio en el período del día 1 al día 10

Hubo una reducción estadísticamente significativa de la proporción de participantes con gripe clínica confirmada en laboratorio: del 13,6 % en el grupo de placebo al 1,9 % en el grupo de baloxavir marboxil (ver Tabla 8).

Tabla 8. Proporción de participantes con el virus de la gripe, fiebre y al menos un síntoma respiratorio (baloxavir frente a placebo)

Proporción de pacientes con virus de la Gripe, Fiebre y al menos un Síntoma Respiratorio (%) población mITT*			
Baloxavir marboxil (IC del 95 %)	Placebo (IC del 95 %)	Cociente de riesgos ajustado (IC del 95 % del cociente de riesgos)	Valor de P
N = 374 1,9 (0,8, 3,8)	N = 375 13,6 (10,3, 17,5)	0,14 (0,06, 0,30)	<0,0001
Proporción de pacientes ≥ 12 años con virus de la gripe, fiebre y al menos un síntoma respiratorio (%)			
N = 303 1,3 (0,4; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001

Proporción de pacientes de 1 a < 12 años con Virus de la Gripe, Fiebre y al menos un Síntoma Respiratorio (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8;26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: población por intención de tratar modificada. En la población mITT se incluyeron todos los pacientes aleatorizados que recibieron el fármaco del estudio y para los de los que se disponía de datos de eficacia posteriores al inicio entre los miembros convivientes de los pacientes iniciales infectados por el virus de la gripe. La población mITT se analizó como aleatorizada.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Xofluza en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento y la prevención de la gripe (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, baloxavir marboxil es transformado en su mayor parte en su metabolito activo, baloxavir. La concentración plasmática de baloxavir marboxil es muy baja o inferior al límite de cuantificación (<0,100 ng/ml).

Tras una sola administración por vía oral de 80 mg de baloxavir marboxil, el tiempo hasta alcanzarse la concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) es de aproximadamente 4 horas en ayunas. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de baloxavir tras la administración oral de baloxavir marboxil.

Efecto de los alimentos

En un estudio sobre el efecto de los alimentos en el que se administró baloxavir marboxil a voluntarios sanos en ayunas y con una comida (aproximadamente 400 a 500 kcal, con 150 kcal procedentes de las grasas), la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de baloxavir disminuyeron un 48 % y un 36 %, respectivamente, en condiciones posprandiales. La $T_{m\acute{a}x}$ no varió en presencia de alimentos. En estudios clínicos, no hubo diferencias clínicamente relevantes en la eficacia, cuando se tomó baloxavir con o sin alimentos.

Distribución

En un estudio *in vitro*, la unión de baloxavir a proteínas séricas humanas, principalmente albúmina, fue del 92,9 % al 93,9 %. El volumen de distribución aparente de baloxavir durante la fase de eliminación terminal (V_z/F) tras una única administración por vía oral de baloxavir marboxil es de unos 1180 litros en personas caucásicas y de 647 litros en japoneses.

Biotransformación

Baloxavir es metabolizado principalmente por la UGT1A3 para formar un glucurónido, con una contribución menor del CYP3A4 para formar un sulfóxido.

Interacción farmacológica

Según los estudios de interacción farmacológica (DDI) *in vitro* e *in vivo*, no se espera que baloxavir marboxil y baloxavir inhiban las isoenzimas de las familias CYP o UGT o causen inducción relevante de enzimas CYP.

Según los estudios de transportadores *in vitro* y los estudios de DDI *in vivo*, no se espera interacción farmacocinética relevante entre baloxavir marboxil o baloxavir y los medicamentos que son sustratos de los siguientes transportadores: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, o MATE2K.

Excreción

Tras una única administración por vía oral de 40 mg de [¹⁴C]-baloxavir marboxil, la proporción de radioactividad total excretada en las heces fue del 80,1 % de la dosis administrada, mientras que la orina representó el 14,7 % (un 3,3 % y 48,7% de la dosis administrada fue excretado como baloxavir en la orina y heces respectivamente).

Eliminación

La semivida de eliminación terminal ($t_{1/2,z}$) aparente de baloxavir tras una única administración oral de baloxavir marboxil es de 79,1, 50,3 y 29,4 horas en adultos, adolescentes y pacientes pediátricos caucasicos, respectivamente

Linealidad/No linealidad

Tras una administración única de baloxavir marboxil por vía oral, baloxavir muestra una farmacocinética lineal dentro del intervalo de dosis de 6 mg a 80 mg.

Poblaciones especiales

Peso corporal

El peso corporal es una covariable significativa para la farmacocinética de baloxavir de acuerdo con los análisis de farmacocinética poblacional. Las recomendaciones de dosis para baloxavir marboxil se basan en el peso corporal tanto en pacientes adultos como pediátricos (ver sección 4.2).

Sexo

En un análisis de farmacocinética poblacional no se identificó un efecto de trascendencia clínica del sexo en la farmacocinética del baloxavir. No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Raza

Según un análisis de farmacocinética poblacional, la raza, además del peso corporal, es una covariable del aclaramiento después de la administración oral (CL/F) de baloxavir; sin embargo, no se requiere ningún ajuste de la dosis de baloxavir marboxil en función de la raza.

Edad

En un análisis de farmacocinética poblacional en el que se utilizaron valores de concentraciones plasmáticas de baloxavir procedentes de estudios clínicos en participantes de 1 a 64 años, no se identificó la edad como covariable relevante de la farmacocinética de baloxavir.

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos de baloxavir recopilados en pacientes de 1 a < 12 años muestran que el régimen de dosis ajustado al peso corporal (2 mg/kg hasta 20 kg y 40 mg para ≥ 20 kg) proporciona exposiciones al fármaco similares a una dosis de 40 mg de baloxavir en adultos y adolescentes, así como entre las categorías de peso corporal dentro de la población pediátrica.

No se ha establecido la farmacocinética de baloxavir en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad.

Edad avanzada

Los datos farmacocinéticos recopilados en 181 pacientes de edad ≥ 65 años muestran que la exposición a baloxavir en plasma fue similar a la observada en pacientes de edad ≥ 12 a 64 años.

Insuficiencia hepática

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de baloxavir en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A y B de Child-Pugh) en comparación con los controles sanos con función hepática normal.

No se ha evaluado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

No se han evaluado los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de baloxavir marboxil ni de baloxavir. No se espera que la insuficiencia renal altere la eliminación de baloxavir marboxil ni de baloxavir.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y toxicidad a dosis repetidas.

Se observó una prolongación de PT y APTT en ratas expuestas a al menos la misma exposición que los humanos basada en AUC_{0-24h} en condiciones experimentales específicas, es decir, ayunó y cuando la comida fue bien esterilizada en autoclave o tratada con radiación, lo que supuso condiciones de limitantes / deficientes de vitamina K. Estos efectos no se observaron en estudios con monos de hasta 4 semanas de duración con la dosis más alta probada, equivalente a 8 veces la exposición humana basada en AUC_{0-24h} . Se consideran de relevancia clínica limitada.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad de baloxavir marboxil.

El profármaco baloxavir marboxil y su forma activa baloxavir, no se consideraron genotóxicos ya que se obtuvieron resultados negativos en pruebas de mutación inversa en bacterias y en análisis de micronúcleos en células de mamífero en cultivo y los resultados con baloxavir marboxil en un análisis de micronúcleos en roedores *in vivo* fueron negativos.

Baloxavir marboxil no tuvo efectos sobre la fertilidad cuando se administró por vía oral a ratas macho y hembra a dosis que proporcionan una exposición equivalente a 5 veces la exposición en el ser humano tomando como base el AUC_{0-24h} .

Baloxavir marboxil no causó malformaciones en ratas ni conejos.

El estudio de desarrollo embrionario de baloxavir marboxil por vía oral en ratas con dosis diarias administradas desde el día 6 hasta el 17 de gestación no reveló signos de toxicidad materna ni fetal hasta la dosis máxima evaluada, que proporciona una exposición equivalente a 5 veces la exposición en el ser humano tomando como base el AUC_{0-24h} .

En conejos, una dosis que proporciona una exposición equivalente a 14 veces la exposición en el ser humano tomando como base el AUC_{0-24h} después de la administración de la dosis máxima recomendada en el ser humano (MHRD) causó toxicidad materna que dio lugar a abortos espontáneos y a un aumento significativo de la incidencia de fetos con una variación esquelética (costilla cervical). La variación esquelética se reabsorbió durante el proceso de crecimiento de la vértebra cervical adyacente. Una dosis que proporciona una exposición equivalente a 6 veces la exposición en el ser humano tomando como base el AUC_{0-24h} en conejos no provocó reacciones adversas.

En el estudio pre- y posnatal en ratas no se evidenciaron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco en las madres ni en las crías hasta la mayor dosis evaluada, que proporciona una exposición equivalente a 5 veces la exposición en el ser humano tomando como base el AUC_{0-24h} .

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Croscarmelosa sódica (E468)
Povidona (K25) (E1201)
Celulosa microcristalina (E460)
Estearil fumarato de sodio

Película de recubrimiento:

Hipromelosa (E464)
Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Xofluza 20 mg y 40 mg comprimidos recubiertos con película
5 años

Xofluza 80mg comprimidos recubiertos con película
3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster (OPA/aluminio/PVC, sellado con lámina de aluminio).

Tamaño de envase

Xofluza 20 mg comprimidos recubiertos con película
1 blíster contiene 2 comprimidos recubiertos con película.

Xofluza 40 mg comprimidos recubiertos con película
1 blister contiene 1 comprimido recubierto con película.
1 blister contiene 2 comprimidos recubiertos con película.

Xofluza 80 mg comprimidos recubiertos con película
1 blister contiene 1 comprimido recubierto con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 7 de enero de 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xofluza 2 mg/ml granulado para suspensión oral.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco contiene 40 mg de baloxavir marboxil. Cuando se reconstituye con 20 ml de agua potable, cada ml de suspensión oral contiene 2 mg/ml.

Excipientes con efecto conocido

Cada 20 ml de suspensión oral contiene 1,03 mmol (o 23,6 mg) de sodio y 700 mg de maltitol.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para suspensión oral.
Granulado de color blanco a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la gripe

Xofluza está indicado para el tratamiento de la gripe sin complicaciones en pacientes de 1 año en adelante.

Profilaxis posexposición de la gripe

Xofluza está indicado para la profilaxis posexposición de la gripe en personas de 1 año en adelante.

Xofluza se debe utilizar de acuerdo a las recomendaciones oficiales

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento de la gripe

Se debe tomar una dosis única de baloxavir marboxil lo antes posible dentro de las 48 horas posteriores al inicio de los síntomas.

Profilaxis posexposición de la gripe

Se debe tomar una dosis única de baloxavir marboxil lo antes posible dentro de las 48 horas tras el contacto estrecho con una persona que se sabe o se sospecha que tiene gripe (ver sección 5.1).

Adultos, adolescentes, niños y bebés (≥1 año de edad)

La dosis única oral recomendada de baloxavir marboxil está determinada por el peso corporal (ver Tabla 1).

Los adultos, adolescentes y niños que pesen ≥ 20 kg y que puedan tragar comprimidos pueden recibir tratamiento con comprimidos de Xofluza en una dosis de 40 mg u 80 mg dependiendo de su peso. Consulte la Ficha Técnica de Xofluza comprimidos para obtener información sobre la dosificación.

Tabla 1. Posología de Baloxavir marboxil según el peso corporal del paciente (≥ 1 año de edad)

Peso corporal del paciente (kg)	Dosis única recomendada de suspensión oral	Volumen de suspensión oral*
< 20 kg	2 mg por kg de peso corporal	1 ml por kg de peso corporal
≥ 20 kg - < 80 kg	40 mg	20 ml
≥ 80 kg	80 mg	40 ml**

* El volumen de la suspensión en el frasco después de la reconstitución es de 22 ml. El volumen exacto a administrar debe medirse utilizando los dispensadores orales incluidos en la caja. por ejemplo, 20 ml de suspensión proporcionan la dosis única recomendada de 40 mg

**La dosis requiere 2 frascos de granulado de Xofluza para suspensión oral

No existen datos clínicos sobre el uso de dosis repetidas de baloxavir marboxil para el tratamiento de la gripe no complicada o para la profilaxis posexposición en una temporada de gripe.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (clase A o B de Child-Pugh). No se ha establecido la seguridad y eficacia de baloxavir marboxil en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh)

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de baloxavir marboxil en niños menores de 1 año de edad. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía oral o enteral

Xofluza puede tomarse con o sin alimentos (es decir, sin ayunar o en ayunas) (ver sección 5.2)). El granulado para suspensión oral y suspensión oral final no se debe mezclar con alimentos. Cualquier mezcla fuera de las recomendaciones es responsabilidad del profesional sanitario o del usuario.

Xofluza no se debe tomar junto con productos que contengan cationes polivalentes como laxantes, antiácidos, ni con suplementos orales que contengan hierro, zinc, selenio, calcio o magnesio (ver sección 4.5).

Se recomienda que un profesional sanitario reconstituya el granulado de Xofluza para suspensión oral antes de su dispensación. Si el paciente o el cuidador están reconstituyendo la suspensión oral, se les debe recomendar que lean las instrucciones de uso antes de prepararla y administrarla.

Para consultar las instrucciones sobre la reconstitución del granulado de Xofluza antes de la administración, ver sección 6.6.

El aspecto después de la reconstitución es el de una suspensión opaca de color blanco grisáceo, blanco a amarillo claro.

La dosis recomendada se puede administrar a través de una sonda de alimentación enteral. El tubo debe enjuagarse con agua antes y después de administrar Xofluza. Siga las instrucciones del fabricante de la sonda de alimentación para administrar el medicamento, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Sodio

Este medicamento contiene 23,6 mg de sodio por 20 ml de suspensión oral, equivalente a 1,2 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Maltitol

Este medicamento contiene 700 mg de maltitol por 20 ml de suspensión oral. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre baloxavir marboxil o su metabolito activo baloxavir

Los productos que contienen cationes polivalentes pueden disminuir la concentración plasmática de baloxavir. Xofluza no se debe tomar junto con productos que contengan cationes polivalentes como laxantes, antiácidos, ni con suplementos orales que contengan hierro, zinc, selenio, calcio o magnesio.

Respuesta inmunitaria al virus de la gripe

No se han realizado estudios de interacciones entre vacunas antigripales y baloxavir marboxil. En estudios de gripe adquirida de forma natural e inducida experimentalmente, el tratamiento con Xofluza no alteró la respuesta humoral de anticuerpos frente a la infección de la gripe.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de baloxavir marboxil en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Xofluza durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si baloxavir marboxil o baloxavir se excretan en la leche materna humana. Baloxavir marboxil y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o no iniciar el tratamiento con Xofluza tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los estudios de baloxavir marboxil realizados en animales no han mostrado efectos sobre la fertilidad masculina ni femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Xofluza tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad posteriores a la comercialización, que incluyen reacciones de anafilaxia/anafilácticas y formas menos graves de reacciones de hipersensibilidad, como urticaria y angioedema. De estas reacciones adversas, solo la urticaria se observó en ensayos clínicos con una frecuencia estimada categorizada como “poco frecuente”.

Tabla de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas al medicamento a partir de la experiencia poscomercialización de baloxavir marboxil (Tabla 2), según informes de casos de notificación espontánea y casos de estudios observacionales. Las reacciones adversas se presentan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y la correspondiente estimación de la categoría de frecuencia de cada una de las reacciones adversas al medicamento se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento a partir de la experiencia poscomercialización en adultos, adolescentes y pacientes pediátricos

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Reacción adversa (término preferente, MedDRA)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia	Frecuencia no conocida
	Reacciones anafilácticas	Frecuencia no conocida
	Hipersensibilidad	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria*	Poco frecuentes
	Angioedema	Frecuencia no conocida

*La frecuencia de la urticaria se basa en datos de ensayos clínicos de estudios en adultos y adolescentes. Las otras RA enumerados anteriormente no se notificaron en los estudios clínicos.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de baloxavir marboxil en pacientes pediátricos (de 1 a <12 años) se determinó a partir de los datos recopilados de los estudios de tratamiento y estudios de profilaxis posexposición. En la Tabla 3 se presentan las reacciones adversas a los medicamentos identificadas a partir de la experiencia de los ensayos clínicos.

Se han notificado reacciones anafilácticas, anafilaxia, urticaria y angioedema (hinchazón de cara, párpados y labios) en la población pediátrica poscomercialización (ver Tabla 2).

Tabla 3. Reacciones adversas a medicamentos en niños notificados en ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa (término preferente, MedDRA)	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes
	Vómitos	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Frecuentes

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han recibido informes de sobredosis de baloxavir marboxil de ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización. En la mayoría de casos de sobredosis, no se notificaron reacciones adversas.

No hay suficientes datos para determinar qué síntomas pueden esperarse como resultado de una sobredosis.

Tratamiento

No existe ningún antídoto conocido específico para Xofluza. En caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento de soporte pertinente en función de los signos y síntomas del paciente.

Es poco probable que baloxavir sea eliminado de forma significativa mediante diálisis debido a su elevada unión a proteínas séricas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, otros antivirales, código ATC: J05AX25.

Mecanismo de acción

Baloxavir marboxil es un profármaco que es transformado por hidrólisis en baloxavir, la forma activa que ejerce la actividad antigripal. Baloxavir actúa sobre la endonucleasa cap-dependiente (ECD), una enzima específica del virus de la gripe en la subunidad de la proteína ácida (PA) del complejo de la

ARN polimerasa viral y, en consecuencia, inhibe la transcripción de los genomas del virus de la gripe, con la consiguiente inhibición de la replicación del virus.

Actividad in vitro

En un análisis de inhibición enzimática, la concentración inhibitoria del 50 % (CI₅₀) de baloxavir fue de 1,4 a 3,1 nmol/l frente a los virus de la gripe A y de 4,5 a 8,9 nmol/l frente a los virus de la gripe B.

En un análisis en cultivo de células MDCK, la mediana de la concentración eficaz del 50 % (CE₅₀) de baloxavir fue de 0,73 nmol/l (n = 31; intervalo: 0,20-1,85 nmol/l) frente a las cepas del subtipo A/H1N1, de 0,83 nmol/l (n = 33; intervalo: 0,35-2,63 nmol/l) frente a las cepas del subtipo A/H3N2 y de 5,97 nmol/l (n = 30; intervalo: 2,67-14,23 nmol/l) frente a las cepas del tipo B.

En un análisis de reducción de la carga viral en células MDCK, la concentración eficaz del 90 % (CE₉₀) de baloxavir estuvo en el intervalo de 0,46 a 0,98 nmol/l frente a los virus de los subtipos A/H1N1 y A/H3N2, de 0,80 a 3,16 nmol/l frente a los virus de la gripe aviar subtipo A/H5N1 y A/H7N9, y de 2,21 a 6,48 nmol/l frente a los virus del tipo B.

Resistencia

Los virus que albergan la mutación PA/I38T/F/M/N/S seleccionada *in vitro* o de estudios clínicos muestran una menor susceptibilidad a baloxavir con cambios en los valores de CE₅₀ que van de 11 a 57 veces para los virus de gripe A y de 2 a 8 veces para los virus de gripe B.

En los tres estudios de Fase III del tratamiento de la gripe no complicada (ver a continuación), no se detectó resistencia a baloxavir en las cepas iniciales. En dos estudios llevados a cabo en adultos y adolescentes, se detectaron mutaciones emergentes al tratamiento PA/I38T/M/N en 36/370 (9,7 %) y en 15/290 (5,2 %) de los pacientes tratados con baloxavir marboxil pero no se detectaron en ningún paciente tratado con placebo.

En el estudio de Fase III en pacientes pediátricos, se encontraron mutaciones emergentes durante el tratamiento PA/I38T/M/S en 11 de 57 (19,3 %) pacientes infectados con gripe en el grupo de pacientes tratados con baloxavir marboxil.

En el estudio de Fase III de la profilaxis posterior a la exposición (ver más abajo), se encontraron PA/I38T/M en 10 de 374 (2,7 %) de los pacientes tratados con baloxavir marboxil. No se detectaron sustituciones de PA/I38 en sujetos tratados con placebo, con la excepción de 2 pacientes que recibieron baloxavir marboxil como medicamento de rescate.

Baloxavir es activo *in vitro* contra virus de la gripe que son considerados resistentes a los inhibidores de la neuraminidasa, incluidas cepas con las siguientes mutaciones: H274Y en A/H1N1, E119V y R292K en A/H3N2, R152K y D198E en los virus del tipo B, H274Y en A/H5N1, R292K en A/H7N9.

Ensayos clínicos

Tratamiento de la gripe no complicada

Pacientes adultos y adolescentes

Capstone 1 (1601T0831), fue un estudio de Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, llevado a cabo en Japón y EEUU, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de una dosis única de comprimido oral de baloxavir marboxil en comparación con placebo y con oseltamivir, en pacientes adultos y adolescentes (edad ≥ 12 y ≤ 64 años) con gripe no complicada y por lo demás sanos. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir baloxavir marboxil (los pacientes con un peso de 40 a < 80 kg recibieron 40 mg y aquellos con un peso ≥ 80 kg recibieron 80 mg), oseltamivir 75 mg dos veces al día durante 5 días (sólo si la edad era ≥ 20 años) o placebo. La administración de la dosis tuvo lugar dentro de las 48 primeras horas de aparición de los síntomas.

Se reclutaron un total de 1436 pacientes (de los cuales 118 tenían edades entre ≥ 12 años a ≤ 17 años) en la temporada de gripe de 2016-2017 del hemisferio norte. La cepa del virus de la gripe predominante en este estudio fue del subtipo A/H3 (del 84,8 % al 88,1 %), seguida del tipo B (del 8,3 % al 9,0 %) y del subtipo A/H1N1pdm (del 0,5 % al 3,0 %). La variable principal de eficacia fue el tiempo hasta el alivio de los síntomas (tos, dolor de garganta, cefalea, congestión nasal, febrícula o escalofríos, dolor muscular o articular y fatiga) (TTAS, por sus siglas en inglés). Baloxavir marboxil provocó una reducción estadísticamente significativa en el TTAS en comparación con el placebo (ver Tabla 4).

Tabla 4. Capstone 1: Tiempo hasta el alivio de los síntomas (baloxavir marboxil frente a placebo), población ITTI *

Tiempo hasta el alivio de los síntomas (mediana [horas])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC del 95 %) N = 455	Placebo (IC del 95 %) N = 230	Diferencia entre baloxavir marboxil y placebo (IC del 95 % de la diferencia)	Valor de P
53,7 (49,5, 58,5)	80,2 (72,6, 87,1)	-26,5 (-35,8, -17,8)	<0,0001

IC: intervalo de confianza

*ITTI: La población infectada por intención de tratar constaba de pacientes que recibieron el fármaco del estudio con un diagnóstico confirmado de gripe. La confirmación de la gripe se basó en los resultados de la RT-PCR del Día 1.

En la comparación del grupo de baloxavir marboxil con el grupo de oseltamivir, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el TTAS (53,5 h y 53,8 h, respectivamente).

La mediana (IC del 95%) del TTAS fue de 49,3 (44,0, 53,1) y de 82,1 (69,5, 92,9) horas para los pacientes que tuvieron síntomas durante > 0 a ≤ 24 horas, y de 66,2 (54,4, 74,7) y de 79,4 (69,0, 91,1) horas para los pacientes que tuvieron síntomas durante >24 a ≤ 48 horas para baloxavir marboxil y placebo, respectivamente.

La mediana del tiempo hasta la resolución de la fiebre en los pacientes tratados con baloxavir marboxil fue de 24,5 horas (IC del 95 %: 22,6, 26,6) y en los que recibieron el placebo, de 42,0 horas (IC del 95 %: 37,4, 44,6). No se observaron diferencias en la duración de la fiebre entre el grupo con baloxavir marboxil y el de oseltamivir.

Capstone 2 (1602T0832), fue un estudio de Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de una dosis única de comprimido oral de baloxavir marboxil, en comparación con placebo o con oseltamivir, en pacientes adultos y adolescentes (edad ≥ 12 años) con gripe no complicada que tenían al menos un factor de riesgo para desarrollar complicaciones. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una única dosis oral de baloxavir marboxil (según el peso como en Capstone 1), oseltamivir 75 mg dos veces al día durante 5 días o placebo. La administración de la dosis tuvo lugar dentro de las 48 primeras horas de aparición de los síntomas.

De un total de 2184 pacientes, 59 tenían edades comprendidas entre ≥ 12 a ≤ 17 años, 446 pacientes tenían entre ≥ 65 a ≤ 74 años, 142 pacientes tenían entre ≥ 75 a ≤ 84 años y 14 pacientes con edad ≥ 85 años. Los virus de la gripe predominantes en este estudio fueron del subtipo A/H3 (del 46,9 % al 48,8 %) y del tipo B (del 38,3 % al 43,5 %). La variable primaria de eficacia fue el tiempo hasta la mejora de los síntomas gripales (tos, dolor de garganta, cefalea, congestión nasal, febrícula o escalofríos, dolor muscular o articular y fatiga) (TTIS, por sus siglas en inglés). Baloxavir marboxil provocó una reducción estadísticamente significativa en el TTIS en comparación con el placebo (ver Tabla 5).

Tabla 5. Capstone 2: Tiempo hasta la mejora de los síntomas gripales (baloxavir marboxil frente a placebo), población ITTI

Tiempo hasta la mejora de los síntomas gripales (mediana [horas])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC del 95 %) N = 385	Placebo (IC del 95 %) N = 385	Diferencia entre baloxavir marboxil y placebo (IC del 95 % de la diferencia)	Valor de P
73,2 (67,5, 85,1)	102,3 (92,7, 113,1)	-29,1 (-42,8, -14,6)	<0,0001

Cuando se comparó el grupo de baloxavir marboxil con el grupo de oseltamivir, no se observó diferencia estadísticamente significativa en el TTIS (73,2 h y 81,0 h, respectivamente).

La mediana (IC del 95%) del TTIS fue de 68,6 (62,4, 78,8) y 99,1 (79,1, 112,6) horas para los pacientes que tuvieron síntomas durante > 0 a ≤ 24 horas y 79,4 (67,9, 96,3) y 106,7 (92,7, 125,4) horas para los pacientes que tuvieron síntomas durante > 24 a ≤ 48 horas para baloxavir marboxil y placebo, respectivamente.

En los pacientes infectados por el virus del subtipo A/H3, la mediana TTIS fue menor en el grupo de baloxavir marboxil comparado con el de placebo, pero no comparado con el grupo de oseltamivir (ver Tabla 6). En el subgrupo de pacientes infectados por el virus del tipo B, la mediana TTIS fue menor en el grupo de baloxavir marboxil que en los grupos de placebo y oseltamivir (ver Tabla 6).

Tabla 6. Tiempo hasta la mejora de los síntomas por subtipo de virus de la gripe, población ITTI

Tiempo hasta la mejora de los síntomas (horas) Mediana [IC del 95 %]			
Virus	Baloxavir marboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H3	75,4 [62,4, 91,6] N = 180	100,4 [88,4, 113,4] N = 185	68,2 [53,9, 81,0] N = 190
B	74,6 [67,4, 90,2] N = 166	100,6 [82,8, 115,8] N = 167	101,6 [90,5, 114,9] N = 148

La mediana del tiempo hasta la resolución de la fiebre fue de 30,8 horas (IC del 95 %: 28,2, 35,4) en el grupo de baloxavir marboxil y de 50,7 horas (IC del 95 %: 44,6, 58,8) en el de placebo. No se observaron diferencias claras entre los grupos de baloxavir marboxil y oseltamivir.

La incidencia global de complicaciones asociadas a la gripe (muerte, hospitalización, sinusitis, otitis media, bronquitis y/o neumonía) fue del 2,8 % (11/388 pacientes) en el grupo con baloxavir marboxil, comparado con 10,4 % (40/386 pacientes) en el grupo con placebo. La menor incidencia global de complicaciones asociadas a la gripe en el grupo de baloxavir marboxil en comparación con el grupo de placebo se debió principalmente a una menor incidencia de bronquitis (1,8 % y 6,0 %, respectivamente) y de sinusitis (0,3 % y 2,1 %, respectivamente).

Pacientes pediátricos (1 < 12 años de edad)

Ministone-2 (CP40563) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con control activo, diseñado para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de una dosis oral única de

granulado para suspensión oral de baloxavir marboxil en comparación con oseltamivir en pacientes pediátricos (1 año de edad a < 12 años) sin otras patologías y con síntomas similares a los de la gripe.

Un total de 173 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir una dosis oral única de baloxavir marboxil según el peso corporal (2 mg/kg para pacientes que pesaban < 20 kg o 40 mg para pacientes que pesaban ≥ 20 kg) u oseltamivir (dosis en función del peso corporal) durante 5 días. Los pacientes podían recibir paracetamol, según necesidad. Se incluyeron en el estudio pacientes con factores ligados al huésped que predisponían al desarrollo de complicaciones (14 % (25/173)). La cepa predominante del virus de la gripe en este estudio fue el subtipo A/H3. El objetivo principal fue comparar la seguridad de una dosis única de baloxavir marboxil frente a 5 días de oseltamivir administrado dos veces al día. Un objetivo secundario fue comparar la eficacia de baloxavir marboxil con oseltamivir en función de los criterios de valoración de eficacia, incluido el tiempo hasta el alivio de los signos y síntomas de la gripe (tos y síntomas nasales, tiempo hasta retorno a la salud y actividad normales y duración de la fiebre).

El tiempo hasta alivio de los signos y síntomas de la gripe fue comparable entre el grupo de baloxavir marboxil (mediana de 138,1 horas [IC 95 %: 116,6, 163,2] y el grupo de oseltamivir (mediana de 150 horas [IC 95 %: 115,0, 165,7], consulte la Tabla 7.

Tabla 7 Tiempo hasta el alivio de los signos y síntomas de la gripe, población ITTI

Tiempo hasta el alivio de los síntomas (Mediana [horas])	
Baloxavir marboxil (IC 95 %) N=80	Oseltamivir (IC 95 %) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

La mediana de duración de la fiebre entre el grupo de baloxavir marboxil (41,2 horas [IC 95 %: 24,5, 45,7]) y el grupo de oseltamivir (46,8 horas [IC 95 %: 30,0, 53,5]) fue comparable.

La incidencia global de complicaciones relacionadas con la gripe (muerte, hospitalización, neumonía, bronquitis, sinusitis, otitis media, encefalitis/encefalopatía, convulsiones febriles, miositis) fue del 7,4 % (6/81 pacientes) en el grupo de baloxavir marboxil y del 7 % (3/43 pacientes) en el grupo de oseltamivir. La incidencia de otitis media fue del 3,7 % (3/81 pacientes) en el grupo de baloxavir marboxil y del 4,7 % (2/43 pacientes) en el grupo de oseltamivir. En un paciente del grupo de baloxavir marboxil se produjeron sinusitis, neumonía y bronquitis y en un paciente del grupo de oseltamivir se produjeron convulsiones febriles.

Profilaxis posexposición de la gripe

El estudio 1719T0834 fue un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico llevado a cabo para 749 pacientes en Japón para evaluar la eficacia y seguridad de una dosis única de un comprimido oral o una dosis única de granulado para suspensión oral de baloxavir marboxil en comparación con placebo para la profilaxis de la gripe posexposición a la misma. Los participantes en el estudio habían tenido contacto doméstico con pacientes infectados por el virus de la gripe.

607 pacientes >12 años, y 142 pacientes de 1 a < 12 años recibieron bien la dosis de baloxavir marboxil según el peso, como en los estudios de tratamiento, o placebo. La mayoría de los pacientes (73,0 %) fueron incluidos dentro de las 24 horas posteriores a la aparición de los síntomas en el grupo de pacientes de referencia. Las cepas del virus de la gripe predominantes en los pacientes de referencia fueron del subtipo A/H3 (48,6 %) y del subtipo A/H1N1pdm (47,5 %), seguidas de gripe B (0,7 %).

La variable principal de eficacia fue la proporción de convivientes participantes que contrajeron la infección por el virus de la gripe y que presentaron fiebre y al menos un síntoma respiratorio en el período del día 1 al día 10

Hubo una reducción estadísticamente significativa de la proporción de participantes con gripe clínica confirmada en laboratorio: del 13,6 % en el grupo de placebo al 1,9 % en el grupo de baloxavir marboxil (ver Tabla 8).

Tabla 8. Proporción de participantes con el virus de la gripe, fiebre y al menos un síntoma respiratorio (baloxavir frente a placebo)

Proporción de pacientes con virus de la Gripe, Fiebre y al menos un Síntoma Respiratorio (%) población mITT*			
Baloxavir marboxil (IC del 95 %)	Placebo (IC del 95 %)	Cociente de riesgos ajustado (IC del 95 % del cociente de riesgos)	Valor de P
N = 374 1,9 (0,8; 3,8)	N = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	<0,0001
Proporción de pacientes ≥ 12 años con virus de la gripe, fiebre y al menos un síntoma respiratorio (%)			
N = 303 1,3 (0,4; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Proporción de pacientes de 1 a < 12 años con Virus de la Gripe, Fiebre y al menos un Síntoma Respiratorio (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8;26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: población por intención de tratar modificada. En la población mITT se incluyeron todos los pacientes aleatorizados que recibieron el fármaco del estudio y para los de los que se disponía de datos de eficacia posteriores al inicio, entre los miembros convivientes de los pacientes iniciales infectados por el virus de la gripe. La población mITT se analizó como aleatorizada.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Xofluza en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento y la prevención de la gripe (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, baloxavir marboxil es transformado en su mayor parte en su metabolito activo, baloxavir. La concentración plasmática de baloxavir marboxil es muy baja o inferior al límite de cuantificación (<0,100 ng/ml).

Tras una sola administración por vía oral de 80 mg de baloxavir marboxil, el tiempo hasta alcanzarse la concentración plasmática máxima (T_{máx}) es de aproximadamente 4 horas en ayunas. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de baloxavir tras la administración oral de baloxavir marboxil.

Efecto de los alimentos

En un estudio sobre el efecto de los alimentos en el que se administró baloxavir marboxil a voluntarios sanos en ayunas y con una comida (aproximadamente 400 a 500 kcal, con 150 kcal procedentes de las grasas), la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de baloxavir disminuyeron un 48 % y un 36 %, respectivamente, en condiciones posprandiales. La $T_{\text{máx}}$ no varió en presencia de alimentos. En estudios clínicos, no hubo diferencias clínicamente relevantes en la eficacia, cuando se tomó baloxavir con o sin alimentos.

Distribución

En un estudio in-vitro, la unión de baloxavir a proteínas séricas humanas, principalmente albúmina, fue del 92,9 % al 93,9 %. El volumen de distribución aparente de baloxavir durante la fase de eliminación terminal (V_z/F) tras una única administración por vía oral de baloxavir marboxil es de unos 1180 litros en personas caucasicas y de 647 litros en japoneses.

Biotransformación

Baloxavir es metabolizado principalmente por la UGT1A3 para formar un glucurónido, con una contribución menor del CYP3A4 para formar un sulfóxido.

Interacción farmacológica

Según los estudios de interacción farmacológica (DDI) *in vitro* e *in vivo*, no se espera que baloxavir marboxil y baloxavir inhiban las isoenzimas de las familias CYP o UGT o causen inducción relevante de enzimas CYP.

Según los estudios de transportadores *in vitro* y los estudios de DDI *in vivo*, no se espera interacción farmacocinética relevante entre baloxavir marboxil o baloxavir y los medicamentos que son sustratos de los siguientes transportadores: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, o MATE2K.

Excreción

Tras una única administración por vía oral de 40 mg de [^{14}C]-baloxavir marboxil, la proporción de radioactividad total excretada en las heces fue del 80,1 % de la dosis administrada, mientras que la orina representó el 14,7 % (un 3,3 % y 48,7% de la dosis administrada fue excretado como baloxavir en la orina y heces respectivamente).

Eliminación

La semivida de eliminación terminal ($t_{1/2,z}$) aparente de baloxavir tras una única administración oral de baloxavir marboxil es de 79,1, 50,3 y 29,4 horas en adultos, adolescentes y pacientes pediátricos caucasicos, respectivamente

Linealidad/No linealidad

Tras una administración única de baloxavir marboxil por vía oral, baloxavir muestra una farmacocinética lineal dentro del intervalo de dosis de 6 mg a 80 mg.

Poblaciones especiales

Peso corporal

El peso corporal es una covariable significativa para la farmacocinética de baloxavir de acuerdo con los análisis de farmacocinética poblacional. Las recomendaciones de dosis para baloxavir marboxil se basan en el peso corporal tanto en pacientes adultos como pediátricos (ver sección 4.2).

Sexo

En un análisis de farmacocinética poblacional no se identificó un efecto de trascendencia clínica del sexo en la farmacocinética del baloxavir. No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Raza

Según un análisis de farmacocinética poblacional, la raza, además del peso corporal, es una covariable del aclaramiento después de la administración oral (CL/F) de baloxavir; sin embargo, no se requiere ningún ajuste de la dosis de baloxavir marboxil en función de la raza.

Edad

En un análisis de farmacocinética poblacional en el que se utilizaron valores de concentraciones plasmáticas de baloxavir procedentes de estudios clínicos en participantes de 1 a 64 años, no se identificó la edad como covariable relevante de la farmacocinética de baloxavir.

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos de baloxavir recopilados en pacientes de 1 a < 12 años muestran que el régimen de dosis ajustado al peso corporal (2 mg/kg hasta 20 kg y 40 mg para ≥ 20 kg) proporciona exposiciones al fármaco similares a una dosis de 40 mg de baloxavir en adultos y adolescentes, así como entre las categorías de peso corporal dentro de la población pediátrica.

No se ha establecido la farmacocinética de baloxavir en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad.

Edad avanzada

Los datos farmacocinéticos recopilados en 181 pacientes de edad ≥ 65 años muestran que la exposición a baloxavir en plasma fue similar a la observada en pacientes de edad ≥ 12 a 64 años.

Insuficiencia hepática

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de baloxavir en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A y B de Child-Pugh) en comparación con los controles sanos con función hepática normal.

No se ha evaluado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

No se han evaluado los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de baloxavir marboxil ni de baloxavir. No se espera que la insuficiencia renal altere la eliminación de baloxavir marboxil ni de baloxavir.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y toxicidad a dosis repetidas.

Se observó una prolongación de PT y APTT en ratas expuestas a al menos la misma exposición que los humanos basada en $AUC_{0-24\text{h}}$ en condiciones experimentales específicas, es decir, ayunó y cuando la comida fue bien esterilizada en autoclave o tratada con radiación, lo que supuso condiciones de limitantes / deficientes de vitamina K. Estos efectos no se observaron en estudios con monos de hasta 4 semanas de duración con la dosis más alta probada, equivalente a 8 veces la exposición humana basada en $AUC_{0-24\text{h}}$. Se consideran de relevancia clínica limitada.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad de baloxavir marboxil.

El profármaco baloxavir marboxil y su forma activa baloxavir, no se consideraron genotóxicos ya que se obtuvieron resultados negativos en pruebas de mutación inversa en bacterias y en análisis de micronúcleos en células de mamífero en cultivo y los resultados con baloxavir marboxil en un análisis de micronúcleos en roedores *in vivo* fueron negativos.

Baloxavir marboxil no tuvo efectos sobre la fertilidad cuando se administró por vía oral a ratas macho y hembra a dosis que proporcionan una exposición equivalente a 5 veces la exposición en el ser humano tomando como base el AUC_{0-24h}.

Baloxavir marboxil no causó malformaciones en ratas ni conejos.

El estudio de desarrollo embriofetal de baloxavir marboxil por vía oral en ratas con dosis diarias administradas desde el día 6 hasta el 17 de gestación no reveló signos de toxicidad materna ni fetal hasta la dosis máxima evaluada, que proporciona una exposición equivalente a 5 veces la exposición en el ser humano tomando como base el AUC_{0-24h}.

En conejos, una dosis que proporciona una exposición equivalente a 14 veces la exposición en el ser humano tomando como base el AUC_{0-24h} después de la administración de la dosis máxima recomendada en el ser humano (MHRD) causó toxicidad materna que dio lugar a abortos espontáneos y a un aumento significativo de la incidencia de fetos con una variación esquelética (costilla cervical). La variación esquelética se reabsorbió durante el proceso de crecimiento de la vértebra cervical adyacente. Una dosis que proporciona una exposición equivalente a 6 veces la exposición en el ser humano tomando como base el AUC_{0-24h} en conejos no provocó reacciones adversas.

En el estudio pre- y posnatal en ratas no se evidenciaron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco en las madres ni en las crías hasta la mayor dosis evaluada, que proporciona una exposición equivalente a 5 veces la exposición en el ser humano tomando como base el AUC_{0-24h}.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dióxido de silicio coloidal (E551)
Hipromelosa (E464)
Maltitol (E965)
Manitol (E421)
Povidona K25 (E1201)
Cloruro de sodio
Sabor a fresa (incluyendo propilenglicol)
Sucralosa (E955)
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años

Después de la reconstitución, use dentro de las 10 horas siguientes.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Antes de la reconstitución: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Después de la reconstitución: no conservar por encima de 30° C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio ámbar con tapón de rosca inviolable a prueba de niños con precinto de seguridad.

Cada caja contiene: 1 frasco, 1 adaptador de frasco a presión, 1 vaso medidor, una jeringa oral de 3 ml con émbolo naranja y una jeringa oral de 10 ml con émbolo transparente.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No agite el frasco.

Evite el contacto con la piel.

Se recomienda que el granulado de Xofluza para suspensión oral sea reconstituido por un profesional sanitario antes de su dispensación. Si es necesario, el paciente o el cuidador también pueden reconstituir la suspensión oral.

Si el paciente o cuidador va a preparar la suspensión oral, se le debe recomendar que lea las instrucciones de uso antes de prepararla y administrarla.

El granulado de Xofluza para suspensión oral deben tomarse inmediatamente o dentro de las 10 horas siguientes a la reconstitución. Deseche la suspensión si no se usa dentro de las 10 horas posteriores a la reconstitución.

Preparación de suspensión oral

- 1 Golpee suavemente el fondo del frasco para separar el granulado.
- 2 Agregue 20 ml medidos de agua potable al granulado de Xofluza.
- 3 Mezcle suavemente la suspensión para asegurarse de que el granulado está suspendidos uniformemente.
- 4 No agite el frasco.
- 5 Escriba en la etiqueta del frasco “Deshechar después” de (10 horas siguientes tras la reconstitución).
- 6 Indicar el volumen a extraer de suspensión oral (2 mg/ml), en función del peso corporal (ver Tabla 1)

El aspecto después de la reconstitución es el de una suspensión opaca de color blanco grisáceo, blanco a amarillo claro.

Consulte las Instrucciones de uso incluidas en la caja para más detalles sobre la preparación y administración del granulado de Xofluza para suspensión oral.

Consulte las instrucciones del fabricante para conocer el tamaño y las dimensiones de la sonda de alimentación enteral.

Para la administración a través de sondas de alimentación enteral, extraiga la suspensión con una jeringa enteral. Enjuague con 1 ml de agua antes y después de la administración enteral.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1500/XXX

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 7 de enero de 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xofluza 20 mg comprimidos recubiertos con película
baloxavir marboxil

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de baloxavir marboxil

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

2 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral
Tomar ambos comprimidos como dosis única.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1500/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Xofluza 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xofluza 40 mg comprimidos recubiertos con película
baloxavir marboxil

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de baloxavir marboxil.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 comprimido recubierto con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1500/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Xofluza 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xofluza 40 mg comprimidos recubiertos con película
baloxavir marboxil

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de baloxavir marboxil.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

2 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral
Tomar ambos comprimidos como dosis única.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1500/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Xofluza 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xofluza 80 mg comprimidos recubiertos con película
baloxavir marboxil

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de baloxavir marboxil.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 comprimido recubierto con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1500/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Xofluza 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xofluza 2 mg/ml granulado para suspensión oral
baloxavir marboxil

2. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

1 frasco contiene 40 mg de baloxavir marboxil.
Cada ml de suspensión oral contiene 2 mg de baloxavir marboxil.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene sodio y maltitol (E965)
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado para suspensión oral
1 frasco
También contiene: 1 vaso medidor, 1 adaptador de frasco a presión, 2 jeringas orales (3 ml y 10 ml).

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral o enteral tras reconstitución

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Evitar el contacto con la piel

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantenga el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.
Después de la reconstitución: No agitar. No conservar por encima de 30 °C y usar en 10 horas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Desechar la suspensión si no se administra dentro de las 10 horas siguientes a la reconstitución.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1500/XXX

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Xofluza 2 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xofluza 20 mg comprimidos recubiertos con película
baloxavir marboxil

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

LOT

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xofluza 40 mg comprimidos recubiertos con película
baloxavir marboxil

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

LOT

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xofluza 80 mg comprimidos recubiertos con película
baloxavir marboxil

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

LOT

5. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xofluza 2 mg/ml granulado para suspensión oral
baloxavir marboxil

2. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral o enteral tras reconstitución

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Deshechar después (h:min)

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO POR PESO, POR VOLUMEN O POR UNIDAD

Contiene 40 mg of baloxavir marboxil

6. OTROS

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad
Tras la reconstitución: No agitar. No conservar por encima de 30 °C usar en 10 horas

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Xofluza 20 mg comprimidos recubiertos con película Xofluza 40 mg comprimidos recubiertos con película baloxavir marboxil

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Xofluza y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xofluza
3. Cómo tomar Xofluza
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xofluza
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Xofluza y para qué se utiliza

Qué es Xofluza

Xofluza contiene baloxavir marboxil. Se trata de un tipo de medicamento antiviral denominado “inhibidor de la endonucleasa cap-dependiente”.

Xofluza se utiliza para tratar y prevenir la gripe. Este medicamento impide que el virus de la gripe se disemine por el organismo y ayuda a acortar el tiempo de recuperación de los síntomas gripales.

Para qué se utiliza Xofluza

- Xofluza se utiliza para tratar la gripe en pacientes a partir de 1 año de edad que han tenido síntomas de gripe durante menos de 48 horas.
- Xofluza se utiliza para prevenir la gripe en personas a partir de 1 año de edad que han estado en contacto directo con alguien que tiene gripe o se sospecha que pueda tenerla.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xofluza

No tome Xofluza si:

- si es alérgico a baloxavir marboxil o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Xofluza.

Bebés y Niños

Este medicamento no se debe administrar a niños menores de 1 año de edad, ya que se desconocen los efectos de Xofluza en este grupo.

Otros medicamentos y Xofluza

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No tome Xofluza con:

- laxantes, antiácidos o con suplementos orales que contienen hierro, zinc, selenio, calcio o magnesio

Los medicamentos antes mencionados pueden reducir el efecto de Xofluza.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Xofluza. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Xofluza altere su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Xofluza contiene lactosa

Xofluza contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Xofluza contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Xofluza

Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuándo tomar Xofluza

Para el tratamiento de la gripe, tome una dosis única de Xofluza, lo antes posible, dentro de las 48 horas siguientes a la aparición de los síntomas de gripe.

Para prevenir la gripe, tome una sola dosis de Xofluza, lo antes posible, dentro de las 48 horas después del contacto con una persona infectada.

Cantidad de Xofluza que se debe tomar

La dosis de Xofluza depende de su peso corporal. Su médico o farmacéutico le indicarán la cantidad que debe tomar.

Su peso	Dosis de Xofluza
<20 kg	Consultar el prospecto de Xofluza granulado para suspensión oral
≥20 kg-<80 kg	Dosis única de 40 mg tomada como - 2 comprimidos de 20 mg
80 kg o más	Dosis única de 80 mg tomada como - 2 comprimidos de 40 mg

Xofluza se puede tomar con o sin alimentos. Tome todos los comprimidos con agua.

Si toma más Xofluza del que debe

Si accidentalmente toma más cantidad de este medicamento de la que debe, consulte a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Xofluza

Si olvida tomar parte o toda la dosis, tómela lo antes posible.

Para el tratamiento de la gripe, Xofluza se debe tomar en las 48 horas siguientes a la aparición de los síntomas de gripe.

Para la prevención de la gripe, Xofluza se debe tomar en las 48 horas siguientes al contacto con alguien que se sabe o se sospecha que tiene gripe.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Adultos, adolescentes y niños Solicite asistencia médica de inmediato si sufre alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- Reacción alérgica grave (anafilaxia), con signos como hinchazón de la cara o la piel, erupción cutánea con picor, tensión arterial baja y dificultad para respirar.

En base a los datos disponibles no se ha podido estimar la frecuencia de estos efectos adversos.

Otros posibles efectos adversos:

Los siguientes efectos adversos son **poco frecuentes** (esto puede afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Erupción cutánea con picor

Niños (1 a < 12 años)

Los siguientes efectos adversos son **frecuentes** (estos pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes)

- Diarrea, erupción y vómitos

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de

efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Xofluza

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blister y la caja después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.


Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Xofluza

- El principio activo es “baloxavir marboxil”.
- Cada comprimido recubierto con película de 20 mg contiene 20 mg de baloxavir marboxil. Cada comprimido recubierto con película de 40 mg contiene 40 mg de baloxavir marboxil.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato (consulte Sección 2 “Xofluza contiene lactosa”), croscarmelosa sódica (E468) (consulte sección 2 “Xofluza contiene sodio”) povidona (E1201), celulosa microcristalina (E460), estearil fumarato de sodio en el núcleo del comprimido, e hipromelosa (E464), talco (E553b) y dióxido de titanio (E171) en la película de recubrimiento.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Xofluza 20 mg son comprimidos recubiertos con película oblongos, de color blanco a amarillo claro, marcados con “ 772” en una cara y “20” en la otra.

Xofluza 20 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en blísteres de 2 unidades.

Los comprimidos de Xofluza 40 mg son comprimidos recubiertos con película oblongos, de color blanco a amarillo claro, marcados con “BXM40” en una cara.

Xofluza 40 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en blísteres de 2 unidades.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 179639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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 - 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

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 (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>,

Prospecto: información para el paciente

Xofluza 40 mg comprimidos recubiertos con película Xofluza 80 mg comprimidos recubiertos con película baloxavir marboxil

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Xofluza y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xofluza
3. Cómo tomar Xofluza
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xofluza
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Xofluza y para qué se utiliza

Qué es Xofluza

Xofluza contiene baloxavir marboxil. Se trata de un tipo de medicamento antiviral denominado “inhibidor de la endonucleasa cap-dependiente”.

Xofluza se utiliza para tratar y prevenir la gripe. Este medicamento impide que el virus de la gripe se disemine por el organismo y ayuda a acortar el tiempo de recuperación de los síntomas gripales.

Para qué se utiliza Xofluza

- Xofluza se utiliza para tratar la gripe en pacientes a partir de 1 año de edad que han tenido síntomas de gripe durante menos de 48 horas.
- Xofluza se utiliza para prevenir la gripe en personas a partir de 1 año de edad que han estado en contacto directo con alguien que tiene gripe o se sospecha que pueda tenerla.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xofluza

No tome Xofluza si:

- si es alérgico a baloxavir marboxil o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Xofluza.

Bebés y Niños

Este medicamento no se debe administrar a niños menores de 1 año de edad, ya que se desconocen los efectos de Xofluza en este grupo.

Otros medicamentos y Xofluza

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No tome Xofluza con:

- laxantes, antiácidos o con suplementos orales que contienen hierro, zinc, selenio, calcio o magnesio

Los medicamentos antes mencionados pueden reducir el efecto de Xofluza.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Xofluza. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Xofluza altere su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Xofluza contiene lactosa

Xofluza contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Xofluza contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Xofluza

Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuándo tomar Xofluza

Para el tratamiento de la gripe, tome una dosis única de Xofluza, lo antes posible, dentro de las 48 horas siguientes a la aparición de los síntomas de gripe.

Para prevenir la gripe, tome una sola dosis de Xofluza, lo antes posible, dentro de las 48 horas después del contacto con una persona infectada.

Cantidad de Xofluza que se debe tomar

La dosis de Xofluza depende de su peso corporal. Su médico o farmacéutico le indicarán la cantidad que debe tomar.

Su peso	Dosis de Xofluza
<20 kg	Consultar el prospecto de Xofluza granulado para suspensión oral
≥20 kg-<80 kg	Dosis única de 40 mg tomada como - 1 comprimidos de 40 mg
80 kg o más	Dosis única de 80 mg tomada como - 1 comprimidos de 80 mg

Xofluza se puede tomar con o sin alimentos. Tome todos los comprimidos con agua.

Si toma más Xofluza del que debe

Si accidentalmente toma más cantidad de este medicamento de la que debe, consulte a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Xofluza

Si olvida tomar parte o toda la dosis, tómela lo antes posible.

Para el tratamiento de la gripe, Xofluza se debe tomar en las 48 horas siguientes a la aparición de los síntomas de gripe.

Para la prevención de la gripe, Xofluza se debe tomar en las 48 horas siguientes al contacto con alguien que se sabe o se sospecha que tiene gripe.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Adultos, adolescentes y niños

Solicite asistencia médica de inmediato si sufre alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- Reacción alérgica grave (anafilaxia), con signos como hinchazón de la cara o la piel, erupción cutánea con picor, tensión arterial baja y dificultad para respirar.

En base a los datos disponibles no se ha podido estimar la frecuencia de estos efectos adversos.

Otros posibles efectos adversos:

Los siguientes efectos adversos son **poco frecuentes** (esto puede afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Erupción cutánea con picor

Niños (1 a < 12 años)

Los siguientes efectos adversos son **frecuentes** (estos pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes)

- Diarrea, erupción y vómitos

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a

través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Xofluza

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blister y la caja después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Xofluza

- El principio activo es baloxavir marboxil.
- Cada comprimido recubierto con película de 40 mg contiene 40 mg de baloxavir marboxil. Cada comprimido recubierto con película de 80 mg contiene 80 mg de baloxavir marboxil.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato (consulte Sección 2 “Xofluza contiene lactosa”), croscarmelosa sódica (E468) (consulte Sección 2 “Xofluza contiene sodio”), povidona (E1201), celulosa microcristalina (E460), estearil fumarato de sodio en el núcleo del comprimido, e hipromelosa (E464), talco (E553b) y dióxido de titanio (E171) en la película de recubrimiento.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Xofluza 40 mg son comprimidos recubiertos con película oblongos, de color blanco a amarillo claro, marcados con “BXM40” en una cara.

Xofluza 40 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en blíster de 1 unidad.

Los comprimidos de Xofluza 80 mg son comprimidos recubiertos con película oblongos, de color blanco a amarillo claro, marcados con “BXM40” en una cara.

Xofluza 80 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en blíster de 1 unidad.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 179639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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 - 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

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 (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>,

Prospecto: información para el paciente

Xofluza 2 mg/ml granulado para suspensión oral baloxavir marboxil

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Xofluza y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xofluza
3. Cómo tomar Xofluza
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xofluza
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Xofluza y para qué se utiliza

Qué es Xofluza

Xofluza contiene baloxavir marboxil. Se trata de un tipo de medicamento antiviral denominado “inhibidor de la endonucleasa cap-dependiente”.

Xofluza se utiliza para tratar y prevenir la gripe. Este medicamento impide que el virus de la gripe se disemine por el organismo y ayuda a acortar el tiempo de recuperación de los síntomas gripales.

Para qué se utiliza Xofluza

- Xofluza se utiliza para tratar la gripe en pacientes a partir de 1 año de edad que han tenido síntomas de gripe durante menos de 48 horas.
- Xofluza se utiliza para prevenir la gripe en personas a partir de 1 año de edad que han estado en contacto directo con alguien que tiene gripe o se sospecha que pueda tenerla.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xofluza

No tome Xofluza si:

- si es alérgico a baloxavir marboxil o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Xofluza.

Bebés y Niños

Este medicamento no se debe administrar a niños menores de 1 año de edad, ya que se desconocen los efectos de Xofluza en este grupo.

Otros medicamentos y Xofluza

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No tome Xofluza con:

- laxantes, antiácidos o con suplementos orales que contienen hierro, zinc, selenio, calcio o magnesio

Los medicamentos antes mencionados pueden reducir el efecto de Xofluza.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Xofluza. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Xofluza altere su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Xofluza contiene sodio

Este medicamento contiene 23,6 mg de sodio (componente principal de la sal común/de mesa) en cada 20 ml de suspensión oral. Esto equivale al 1,2 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada.

Xofluza contiene maltitol

Este medicamento contiene 700 mg de maltitol en cada 20 ml de suspensión oral. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Xofluza

Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Evite el contacto con la piel.

Cuándo tomar Xofluza

Para el tratamiento de la gripe, tome una dosis única de Xofluza, lo antes posible, dentro de las 48 horas siguientes a la aparición de los síntomas de gripe.

Para prevenir la gripe, tome una sola dosis de Xofluza, lo antes posible, dentro de las 48 horas después del contacto con una persona infectada.

Cantidad de Xofluza que se debe tomar

La dosis de Xofluza depende de su peso corporal. Su médico o farmacéutico le indicarán la cantidad que debe tomar.

Peso corporal del paciente	Volumen de suspensión oral tras la reconstitución
Hasta 20 kg	1 ml por kg (de peso corporal)
20 kg-<80 kg	20 ml (de un frasco)
80 kg o más	40 ml (de dos frascos)

Xofluza se puede tomar con o sin alimentos (por ejemplo con el estómago vacío o después de comer). El granulado para suspensión oral y la suspensión oral final no deben mezclarse con alimentos. Cualquier mezcla fuera de las recomendaciones es responsabilidad del profesional sanitario o del usuario.

Xofluza se puede administrar a través de una sonda de alimentación. Siga las instrucciones de su médico y/o farmacéutico para administrar Xofluza a través de una sonda de alimentación.

Si toma más Xofluza del que debe

Si accidentalmente toma más cantidad de este medicamento de la que debe, consulte a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Xofluza

Si olvida tomar la dosis, tómela lo antes posible. Si el granulado ya está reconstituido, tome la dosis en las 10 horas siguientes a la preparación de la suspensión reconstituida.

Para el tratamiento de la gripe, Xofluza se debe tomar en las 48 horas siguientes a la aparición de los síntomas de gripe.

Para la prevención de la gripe, Xofluza se debe tomar en las 48 horas siguientes al contacto con alguien que se sabe o se sospecha que tiene gripe.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Adultos, adolescentes y niños Solicite asistencia médica de inmediato si sufre alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- Reacción alérgica grave (anafilaxia), con signos como hinchazón de la cara o la piel, erupción cutánea con picor, tensión arterial baja y dificultad para respirar.

En base a los datos disponibles no se ha podido estimar la frecuencia de estos efectos adversos.

Otros posibles efectos adversos:

Los siguientes efectos adversos son **poco frecuentes** (esto puede afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Erupción cutánea con picor

Niños (1 a < 12 años)

Los siguientes efectos adversos son **frecuentes** (estos pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes)

- Diarrea, erupción y vómitos

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a

través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Xofluza

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Antes de la reconstitución: Mantener en el envase original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Después de la reconstitución: No conservar a una temperatura superior a 30° C y utilizar en un plazo máximo de 10 horas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Xofluza

- El principio activo es "baloxavir marboxil".
- Cada frasco de granulado para suspensión oral contiene 40°mg de baloxavir marboxil.
- Los demás componentes son dióxido de silicio coloidal (E551), hipromelosa (E464), maltitol (E965), ver sección 2 "Xofluza contiene maltitol", manitol (E421), povidona K25 (E1201), cloruro de sodio (ver sección 2 "Xofluza contiene sodio"), sabor de fresa (incluido propilenglicol), sucralosa (E955) y talco (E553b).

Aspecto del producto y contenido del envase

- Xofluza granulado es de color blanco a amarillo claro.
- Xofluza 2°mg/ml granulado para suspensión oral se presenta en un frasco de color ámbar con tapón de rosca blanco inviolable a prueba de niños que contiene 40°mg de granulado para mezclar con 20 ml de agua potable.
- Cada caja contiene 1 frasco, 1 adaptador a presión para el frasco (para ayudar a introducir la suspensión oral de Xofluza reconstituida en la jeringa), 1 vaso medidor (para medir 20°ml de agua potable), 1 jeringa para uso oral de 3°ml y 1 jeringa para uso oral de 10°ml (para administrar la cantidad correcta de medicamento por vía oral). En cada jeringa para uso oral se muestran las marcas de mililitros (ml) (véanse las imágenes en las *Instrucciones de uso*).

Para más detalles sobre cómo preparar la suspensión oral y cómo medir y tomar o administrar el medicamento, lea las Instrucciones de uso.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 19639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>,

Instrucciones de Uso

Xofluza 2 mg/ml granulados para suspensión oral

baloxavir marboxil



Lea todas estas instrucciones de uso antes de mezclar (reconstituir) o administrar Xofluza.

Pida a su médico y/o farmacéutico que le enseñen a utilizar Xofluza.

La información contenida en estas Instrucciones de Uso es para usted o para alguien a quien usted cuide, pero en las instrucciones de uso solo nombramos "usted".

Conservación

- Antes de la reconstitución: Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.
- Después de la reconstitución: No conservar a una temperatura superior a 30 °C y utilizar en un plazo máximo de 10 horas.
- Si Xofluza se ha expuesto a temperaturas superiores a las recomendadas, debe desecharse (ver el *paso 15*).
- Mantenga siempre Xofluza fuera de la vista y del alcance de los niños.

Información importante

- Lávese las manos antes y después de usar Xofluza.
 - Si se le cayera la suspensión de Xofluza en la piel o en alguna superficie, lávese con agua y jabón.
 - Compruebe la fecha de caducidad y si el producto está dañado antes de usarlo.
 - Si ha recibido Xofluza en forma de suspensión, compruebe el tiempo de mezclado y utilícelo inmediatamente o en un plazo máximo de 10 horas desde el mezclado.
 - Xofluza se puede administrar a través de una sonda de alimentación. Siga las instrucciones de su médico o farmacéutico para administrar Xofluza a través de una sonda de alimentación.
- × **No** agite Xofluza.

Dosificación de Xofluza

- La administración de Xofluza varía en función del peso del paciente.
 - La dosis correcta se indica en la tabla del *paso 17*.
 - Si todavía no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico.
 - Xofluza suspensión oral se toma en una dosis única.
 - **Administrar XOFLUZA inmediatamente después del mezclado.**
 - Si no es posible su uso inmediato, utilizar en las 10 horas siguientes al mezclado.
 - El medicamento no utilizado debe desecharse después de la administración.
- × **No** reutilice Xofluza suspensión oral para otra persona

PASO 1: ANTES DE EMPEZAR


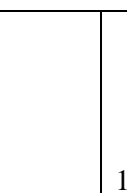

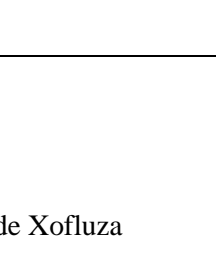
Compruebe la presentación de su medicamento

1. Compruebe si el farmacéutico ya ha mezclado Xofluza.
2. Compruebe la fecha de caducidad y si el producto está dañado antes de usarlo.

Condiciones de conservación

- Granulado para Suspensión Oral (antes de su reconstitución con agua):
 - × Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.
- Suspensión Oral Reconstituida:
- Utilizar inmediatamente después de su reconstitución con agua potable. Si no es posible su uso inmediato, el producto reconstituido puede conservarse durante un máximo de 10 horas (no por encima de 30 °C).
- Mantenga siempre Xofluza fuera de la vista y del alcance de los niños.

Compruebe el contenido de la caja

	1 Frasco de Xofluza
	1 vaso medidor
	1 adaptador a presión para el frasco
	2 jeringas orales: 3 ml y 10 ml

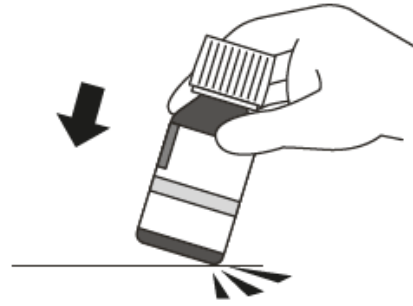
× **No** utilice el medicamento si alguno de los materiales suministrados se ha perdido o está dañado.

PASO 2: PREPARACIÓN DE XOFLUZA

3. Si el farmacéutico ha mezclado el medicamento y el frasco contiene un líquido, siga leyendo en el paso 3: DOSIFICACIÓN. Si no es así siga leyendo.
4. Lávese las manos antes y después de usar Xofluza.

Separe el granulado y abra el frasco

5. Golpee suavement el fondo del frasco contra una superficie dura para separar el granulado de Xofluza.



6. Para abrir el frasco, empuje hacia abajo y gire el tapón siguiendo la dirección que indica la flecha.
- Conserve el tapón para poder mezclar la suspensión



Añadir 20 ml de agua potable al granulado

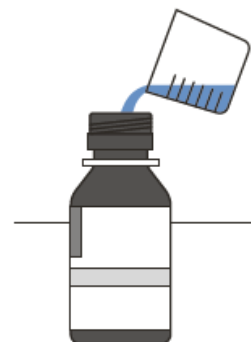
× **No** añada agua si el frasco tiene una suspensión en su interior y ya ha sido mezclado por su farmacéutico

7. Enjuague el vasito dosificador (suministrado) antes de usarlo.
8. Verter 20 ml de agua potable a temperatura ambiente en el vasito dosificador (suministrado). Compruebe que el vaso contiene exactamente 20 ml.



20 ml

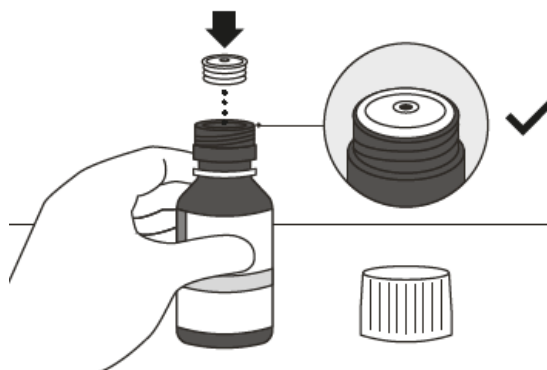
9. Verter el agua en el frasco.




× **No** use alimentos o líquidos distintos del agua potable para mezclar la suspensión oral de Xofluza.

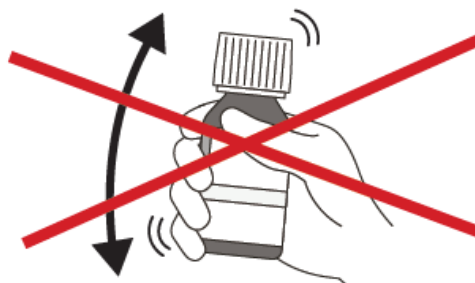
Insertar el adaptador en el frasco

10. Con una mano, sujete el frasco en la mesa.
11. Inserte el adaptador para el frasco en la abertura y empújelo hacia abajo.
 - El adaptador para el frasco debe estar completamente presionado contra el borde del frasco.



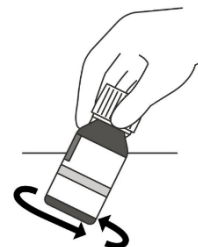
12. Enrosque bien el tapón en el frasco.

 **No** agite el frasco.
La agitación genera espuma y puede dar lugar a la administración de una dosis incorrecta.



13. Sujete el frasco por el tapón y gire lentamente con un movimiento rotatorio durante 1 minuto.

 **1 min**



14. Mantenga Xofluza a temperatura ambiente (no superior a 30 °C) y utilícelo inmediatamente después de mezclarlo. Si no es posible su uso inmediato, utilizar en las 10 horas siguientes al mezclado.

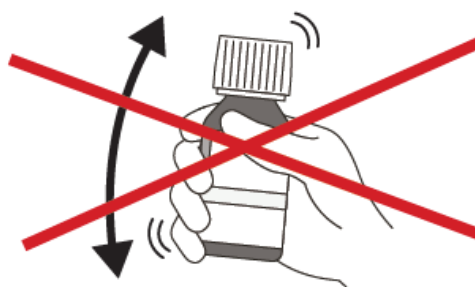
PASO 3: DOSIFICACIÓN DE XOFLUZA

15. Asegúrese de que Xofluza se mantiene a temperatura ambiente (no superior a 30 °C) y se ha mezclado en las últimas 10 horas. Si no es así, no lo utilice y póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

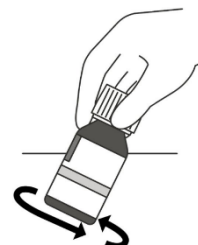


No agite el frasco.

La agitación genera espuma y puede dar lugar a la administración de una dosis incorrecta.



16. Sujete el frasco por el tapón y gire lentamente con un movimiento rotatorio durante 1 minuto.



Seleccione la jeringa para uso oral

17 Use el volumen de dosis que le haya dado su médico o farmacéutico o seleccione el volumen de dosis en función del peso corporal (ver Tabla a continuación). Si no está seguro de qué volumen debe usar, consulte a su médico o farmacéutico.

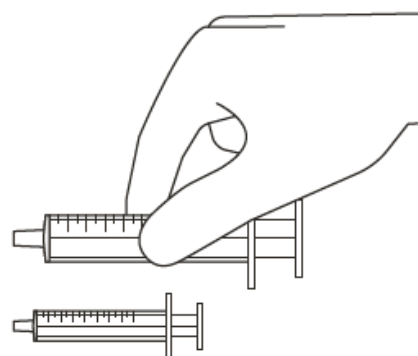
Peso del paciente	Volumen de la suspensión oral
Hasta 20 kg	1 ml por kg (de peso corporal)
20 kg-<80 kg	20 ml (de un frasco)
80 kg o más	40 ml (de dos frascos)

Por ejemplo: Para un niño que pese 12 kg, la dosis es 12 ml of Xofluza suspensión oral.

18 Seleccione la jeringa para uso oral de acuerdo al volumen de dosis.

- Si la dosis es superior a 10 ml, tendrá que tomar el medicamento del frasco dos veces, utilizando la jeringa grande.
- Si la segunda extracción es inferior a 3 ml, utilice la jeringa pequeña para extraer la suspensión del frasco.

Si no está seguro de qué jeringa para uso oral elegir, póngase en contacto con su médico o farmacéutico



Por ejemplo: para una dosis completa de 12 ml, extraer 10 ml con la jeringa grande y luego 2 ml con la jeringa pequeña

× **No** llene en exceso las jeringas más allá de la escala de graduación. Administrar varias dosis utilizando una jeringa dos veces o dos jeringas.

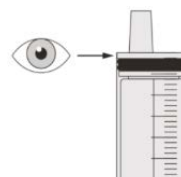
Abra el frasco

- 19 Para abrir el frasco, presione hacia abajo y gire en la dirección que muestra la flecha.
- Conserve el tapón para cerrar el frasco después.

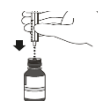


Insertar la jeringa

- 20 Empuje el émbolo de la jeringa oral hasta el fondo para eliminar el aire.



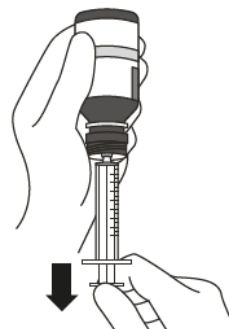
- 21 Mantenga el frasco sobre la mesa y coloque la punta de la jeringa en el adaptador del frasco.



Extraiga la suspensión

- 22 Para llenar la jeringa, invierta con cuidado el frasco y la jeringa..

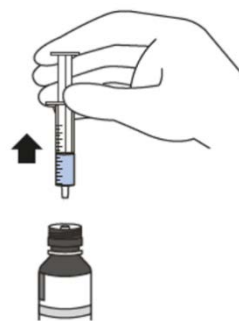
- 23 Manteniendo la jeringa firmemente insertada en el adaptador del frasco, tire lentamente del émbolo hacia atrás para extraer la cantidad necesaria de suspensión, hasta que la parte superior del émbolo se alinee con la marca de graduación de la jeringa.



Retire la jeringa

- 24 Sostenga el émbolo (de lo contrario, podría moverse) y coloque el frasco y la jeringa en posición vertical sobre la mesa.

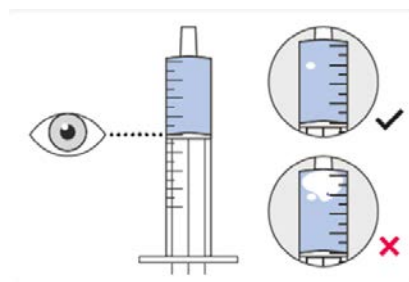
25 Retire la jeringa para uso oral del adaptador del frasco



Comprobar el volumen de la jeringa

26 Con la punta de la jeringa hacia arriba, compruebe que:

- Ha extraído el volumen correcto.
- No hay burbujas grandes.



Nota: Si no extrajo el volumen correcto, o si hay burbujas grandes, vuelva a colocar la jeringa en el adaptador del frasco, vuelva a introducir el medicamento en el frasco y luego extraiga el medicamento nuevamente (*comience en el Paso 22*).

✗ **No** sobrellene las jeringas más allá de la escala de graduación. Administre varias dosis usando una jeringa dos veces o dos jeringas.

PASO 4: ADMINISTRACIÓN DE LA DOSIS



No administre Xofluza directamente en la garganta o demasiado rápido, ya que puede causar asfixia.

27 Siéntese erguido para evitar atragantarse con la suspensión.

28 Coloque la jeringa oral en la boca con la punta próximo a cualquiera de las mejillas.



29 Empuje lentamente el émbolo hasta el fondo. Asegúrese de tragar el medicamento

Nota: Cuando la dosis completa requiera múltiples extracciones, comience de nuevo en el *Paso 20*.

PASO 5: DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN

- 30 Después de administrar el medicamento, puede beber un poco de agua.



- 31 Cierre el frasco con la suspensión sobrante de Xofluza y devuélvalo a su farmacia o a su punto de recogida local.



Deseche la(s) jeringa(s) oral(es) con la basura doméstica

- 32 Lávese las manos.

- × **No** tire ningún medicamento a las aguas residuales o a la basura doméstica.
- × **No** reutilice la suspensión oral de Xofluza para otra persona.