

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xofluza 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Xofluza 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Xofluza 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Xofluza 20 mg

Üks tablett sisaldab 20 mg baloksaviirmarboxiili (*Baloxavirum marboxilum*).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks tablett sisaldab 77,9 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

Xofluza 40 mg

Üks tablett sisaldab 40 mg baloksaviirmarboxiili (*Baloxavirum marboxilum*).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks tablett sisaldab 155,8 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

Xofluza 80 mg

Üks tablett sisaldab 80 mg baloksaviirmarboxiili (*Baloxavirum marboxilum*).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks tablett sisaldab 311,6 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Xofluza 20 mg

Tablett

Valged kuni helekollased pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tabletid, mille pikkus on ligikaudu 8,6 mm ning mille ühel küljel on pime trükk „Ⓢ 772“ ja teisel „20“.

Xofluza 40 mg

Tablett

Valged kuni helekollased pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tabletid, mille pikkus on ligikaudu 11,1 mm ja mille ühel küljel on pimetrükk „BXM40“.

Xofluza 80 mg

Tablett

Valged kuni helekollased pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tabletid, mille pikkus on ligikaudu 16,1 mm ja mille ühel küljel on pimetrükk „BXM80“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gripi ravi

Xofluza on näidustatud tüsistumata gripi raviks patsientidele alates 3 nädala vanusest.

Kokkupuutejärgne gripi profülaktika

Xofluza on näidustatud kokkupuutejärgseks gripi profülaktikaks isikutele alates 3 nädala vanusest.

Xofluzat peab kasutama vastavalt ametlikele soovitudele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Gripi ravi

Baloksaviirmarboksiili üksikannus tuleb võtta esimesel võimalusel 48 tunni jooksul pärast sümptomi(te) ilmnemist.

Kokkupuutejärgne gripi profülaktika

Baloksaviirmarboksiili üksikannus tuleb võtta esimesel võimalusel 48 tunni jooksul pärast lähikokkupuudet isikuga, kellel on teadaolev gripp või gripi kahtlus (vt lõik 5.1).

Täiskasvanud, noorukid, lapsed ja väikelapsed (alates 3 nädala vanusest)

Baloksaviirmarboksiili soovitatav suukaudne üksikannus määratakse kehakaalu alusel (vt tabel 1).

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed, kes ei ole võimelised tablette neelama või kellel see on raskendatud või kes vajavad enteraalset manustamist, võivad saada ravi Xofluza suukaudse suspensiooni graanulitega. Lugeda Xofluza suukaudse suspensiooni graanulite ravimiinfot.

Tabel 1. Baloksaviirmarboksiili annustamine patsiendi kehakaalu alusel (alates 3 nädala vanusest)

Patsiendi kehakaal	Soovitatav suukaudne annus
< 20 kg	Lugeda Xofluza suukaudse suspensiooni graanulite ravimiinfost
≥ 20 kg kuni < 80 kg	40 mg üksikannus, mis manustatakse 1 x 40 mg tabletina VÕI 2 x 20 mg tabletina
≥ 80 kg	80 mg üksikannus, mis manustatakse 1 x 80 mg tabletina VÕI 2 x 40 mg tabletina

Puuduvad kliinilised andmed baloksaviirmarboksiili korduva annuse kasutamise kohta tüsistumata gripi raviks või kokkupuutejärgseks profülaktikaks ühelgi gripihooajal.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A või B) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel ei ole baloksaviirmarboksiili ohutus ja efektiivsus tõestatud.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Baloksaviirmarboksiili ohutus ja efektiivsus enneaegsetel vastsündinutel ja lastel vanuses alla 3 nädala ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne. Tabletid tuleb sisse võtta koos veega.

Xofluzat võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Xofluzat ei tohi võtta koos preparaatidega, mis sisaldavad polüvalentseid katioone, nagu lahtistid, antatsiidid või rauda, tsinki, seleeni, kaltsiumi või magneesiumi sisaldavad suukaudsed toidulisandid (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Laktoositalumatus

Xofluza sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime baloksaviirmarboksiilile või selle aktiivsele metaboliidile baloksaviirile

Preparaadid, mis sisaldavad polüvalentseid katioone, võivad vähendada baloksaviiri plasmakontsentratsiooni. Xofluzat ei tohi võtta koos preparaatidega, mis sisaldavad polüvalentseid katioone, nagu lahtistid, antatsiidid või rauda, tsinki, seleeni, kaltsiumi või magneesiumi sisaldavad suukaudsed toidulisandid.

Immuunvastus gripiviirusele

Gripivaktsiinide ja baloksaviirmarboksiili koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Loomulikult teel omandatud gripi uuringutes ei mõjutanud Xofluza humoraalset antikeha vastust gripiinfektsioonile.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Baloksaviirmarboksiili kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsetes ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida Xofluza kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas baloksaviirmarboksiil või baloksaviir eritub rinnapiima. Baloksaviirmarboksiil ja selle metaboliidid erituvad lakteerivate rottide piima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või Xofluzaga ravi katkestamine/vältimine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Baloksaviirmarboksiiliga läbi viidud loomkatsetes ei täheldatud mõju emas- või isasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Xofluza ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Turuletulekujärgselt on täheldatud ülitundlikkusreaktsioone, mis hõlmavad teateid anafülaksiast/anafülaktilistest reaktsioonidest ja ülitundlikkusreaktsioonide kergematest vormidest, sh urtikaariast ja angioödeemist. Kliinilistes uuringutes on nendest kõrvaltoimetest täheldatud ainult urtikaariat, mille hinnanguline esinemissageduse kategooria on „aeg-ajalt“.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgmised kõrvaltoimed on kindlaks tehtud baloksaviirmarboksiili turuletulekujärgsel kasutamisel (tabel 2) spontaansete teatiste ja mittesekkuvate uuringuprogrammide käigus täheldatud juhtude põhjal. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi ning iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria põhineb järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Turuletulekujärgse kasutamise käigus täheldatud kõrvaltoimed täiskasvanutel, noorukitel ja lastel

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime (eelistermin, MedDRA)	Esinemissagedus
Immuunsüsteemi häired	Anafülaksia	Teadmata
	Anafülaktilised reaktsioonid	Teadmata
	Ülitundlikkus	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Urtikaaria*	Aeg-ajalt
	Angioödeem	Teadmata

*Urtikaaria esinemissagedus põhineb täiskasvanute ja noorukite kliiniliste uuringute andmetel. Teistest eespool loetletud eelisterminitest kliinilistes uuringutes ei teatatud.

Lapsed

Baloksaviirmarboksiili ohutusprofiil lastel (vanuses 3 nädalat kuni < 12 aastat) tehti kindlaks ravimiuuringutes ja kokkupuutejärgse profülaktika uuringutes ning 5-aastaste ja vanemate laste gripi koduse leviku uuringus kogutud andmete põhjal. Tabelis 3 on toodud kliinilistes uuringutes tuvastatud kõrvaltoimed.

Turuletulekujärgselt on laste vanuserühmas teatatud anafülaktilisest reaktsioonist, anafülaksiast, urtikaariast ja angioödeemist (näo, silmalaugude ja huulte turse) (vt tabel 2).

Tabel 3. Kõrvaltoimed lastel kliinilistes uuringutes

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime (eelistermin, MedDRA)	Esinemissagedus
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Sage
	Oksendamine	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Sage

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on saadud baloksaviirmarboksiili üleannustamise teateid. Enamikel üleannustamise juhtudel kõrvaltoimetest ei teatatud. Puuduvad piisavad andmed, et kindlaks teha, milliseid sümptomeid võib üleannustamise tagajärjel oodata.

Ravi

Xofluzal teadaolevat spetsiifilist antidooti ei ole. Üleannustamise korral tuleb vastavalt patsiendil esinevatele nähtudele ja sümptomitele alustada standardset toetavat ravi.

Suure seerumivalkudega seonduvuse tõttu ei ole baloksaviir tõenäoliselt olulisel määral dialüüsi teel eemaldatav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, teised viirusvastased ained. ATC-kood: J05AX25.

Toimemehhanism

Baloksaviirmarboksiil on eelravim, mis muudetakse hüdrolüüsi teel baloksaviiriks, gripivastase toimega aktiivseks vormiks. Baloksaviir toimib kapsiidist sõltuvale endonukleaasile (*cap-dependent endonuclease*, CEN), mis on gripiviiruse spetsiifiline ensüüm viiruse RNA polümeraasikompleksi polümeraasi happelises (PA) alatükuses, inhibeerides gripiviiruse genoomide transkriptsiooni ja selle tulemusena gripiviiruse replikatsiooni.

In vitro aktiivsus

Ensüüminhibitsiooni analüüsis oli baloksaviiri 50% inhibeeriv kontsentratsioon (IC₅₀) A-gripiviiruste puhul 1,4...3,1 nmol/l ja B-gripiviiruste puhul 4,5...8,9 nmol/l.

MDCK (*Madin Darby Canine Kidney*) rakukultuuri analüüsis oli baloksaviiri 50% efektiivse kontsentratsiooni (EC₅₀) väärtuste mediaan alatüüp A/H1N1 tüvede puhul 0,73 nmol/l (n=31; vahemik: 0,20...1,85 nmol/l), alatüüp A/H3N2 tüvede puhul 0,83 nmol/l (n=33; vahemik: 0,35...2,63 nmol/l) ja B-tüüpi tüvede puhul 5,97 nmol/l (n=30; vahemik: 2,67...14,23 nmol/l).

MDCK-rakkudel põhineva viiruse tiitri vähenemise analüüsis jäid baloksaviiri 90% efektiivse kontsentratsiooni (EC₉₀) väärtused viiruse alatüübi A/H1N1 ja A/H3N2 puhul vahemikku 0,46...0,98 nmol/l, linnugripi viiruse alatüübi A/H5N1 ja A/H7N9 puhul vahemikku 0,80...3,16 nmol/l ning B-tüüpi viiruste puhul vahemikku 2,21...6,48 nmol/l.

Resistentsus

In vitro või kliinilistes uuringutes selekteerunud PA/I38T/F/M/N/S mutatsioonidega või PA/T20K mutatsiooniga viiruste tundlikkus baloksaviiri suhtes on vähenenud. PA/I38T/F/M/N/S mutatsioonid viisid EC₅₀ väärtuste suurenemiseni: need jäid A-gripiviiruste puhul vahemikku 11...57 korda ja B-gripiviiruste puhul vahemikku 2...8 korda. PA/T20K mutatsioon viis EC₅₀ väärtuse 7-kordse suurenemiseni B-gripiviiruse puhul.

Neljas tüsistumata gripi ravi III faasi uuringus ja gripi koduse leviku IIb faasi uuringus ei tuvastatud ravieelsetel isolaatidel resistentsust baloksaviiri suhtes. Kahes täiskasvanute ja noorukite baloksaviirmarboksiili ravi uuringus tuvastati ravist tingitud mutatsioonid PA/I38T/M/N 36-l baloksaviirmarboksiiliga ravitud patsiendil 370-st (9,7%) ja 15 patsiendil 290-st (5,2%), kuid neid ei tuvastatud ühelgi platseebot saanud patsiendil.

Lastel vanuses 1 kuni alla 12 aasta läbi viidud III faasi uuringus (Ministone-2 (CP40563)) tuvastati ravist tingitud mutatsioonid PA/I38T/M/S 11-l grippi nakatunud isikul 57-st (19,3%) baloksaviirmarboksiili ravirühmas.

Alla 1-aastastel lastel läbi viidud III faasi uuringus (Ministone-1 (CP40559)) tuvastati PA/I38T ja PA/T20K kahel baloksaviirmarboksiiliga ravitud grippi nakatunud isikul 13-st (15,4%).

Kokkupuutejärgse profülaktika III faasi uuringus (Blockstone (1719T0834)) tuvastati PA/I38T/M 10-l baloksaviirmarboksiiliga ravitud isikul 374-st (2,7%). PA/I38 asendusi ei tuvastatud platseebot saanud isikutel, erandiks olid 2 isikut, kes said baloksaviirmarboksiili päästeravimina.

Gripi koduse leviku IIb faasi uuringus tuvastati baloksaviirmarboksiili rühmas ravist tingitud mutatsioonid PA/I38M/N/T 15-l gripiinfektsiooniga indespatsiendil 208-st (7,2%).

Baloksaviir toimib *in vitro* neuraminidaasi inhibiitorite suhtes resistentseteks loetud gripiviiruste, sh järgmiste mutatsioonidega tüvede vastu: H274Y A/H1N1 puhul, E119V ja R292K A/H3N2 puhul, R152K ja D198E B-tüüpi viiruse puhul, H274Y A/H5N1 puhul ja R292K A/H7N9 puhul.

Kliinilised uuringud

Tüsistumata gripi ravi

Täiskasvanud ja noorukid

Capstone 1 (1601T0831) oli III faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline Jaapanis ja USAs läbi viidud uuring, mis hindas baloksaviirmarboksiili tablettide suukaudse üksikannuse efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo ja oseltamiviiriga tüsistumata gripiga tervetel täiskasvanutel ja noorukitel (vanuses ≥ 12 aastat kuni ≤ 64 aastat). Patsiendid randomiseeriti saama baloksaviirmarboksiili (40...< 80 kg kaaluvad patsiendid said 40 mg ja ≥ 80 kg kaaluvad patsiendid 80 mg), oseltamiviiri 75 mg kaks korda ööpäevas 5 päeva jooksul (ainult juhul kui vanus oli ≥ 20 aastat) või platseebot. Annus manustati 48 tunni jooksul pärast sümptomite ilmnemist.

Põhjapoolkera gripihooajal 2016...2017 kaasati uuringusse kokku 1436 patsienti (kellest 118 olid vanuses ≥ 12 aastat kuni ≤ 17 aastat). Selles uuringus oli domineeriv gripiviiruse tüve alatüüp A/H3 (84,8...88,1%), millele järgnesid B-tüüp (8,3...9,0%) ja alatüüp A/H1N1pdm (0,5...3,0%). Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli aeg sümptomite (köha, kurguvalu, peavalu, ninakinnisus, palavikutunne või külmavärinad, lihase- või liigesevalu ja väsimus) taandumiseni (*time to alleviation of symptoms*, TTAS). Baloksaviirmarboksiil kutsus esile TTAS-i statistiliselt olulise vähenemise võrreldes platseeboga (tabel 4).

Tabel 4. Capstone 1: aeg sümptomite taandumiseni (baloksaviirmarboksiil vs. platseebo), ITTI populatsioon*

Aeg sümptomite taandumiseni (mediaan [tunnid])			
Baloksaviirmarboksiil 40/80 mg (95% CI) N=455	Platseebo (95% CI) N=230	Erinevus baloksaviirmarboksiili ja platseebo vahel (erinevuse 95% CI)	P-väärtus
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

CI: usaldusvahemik

*ITTI: ravikavatsuslik infitseeritud populatsioon hõlmas patsiente, kes said uuringuravimit ja kellel oli gripi diagnoos kinnitatud. Gripi diagnoosi kinnitus põhines 1. päeva RT-PCR-i uuringutulemustel.

Baloksaviirmarboksiili rühma võrdlemisel oseltamiviiri rühmaga ei täheldatud TTAS-i statistiliselt olulist erinevust (vastavalt 53,5 tundi vs. 53,8 tundi).

TTAS mediaan (95% CI) oli baloksaviirmarboksiili ja platseebo rühmades vastavalt 49,3 (44,0; 53,1) ja 82,1 (69,5; 92,9) tundi patsientidel, kelle sümptomid olid kestnud > 0 kuni ≤ 24 tundi, ning 66,2 (54,4; 74,7) ja 79,4 (69,0; 91,1) tundi patsientidel, kelle sümptomid olid kestnud > 24 kuni ≤ 48 tundi.

Palaviku taandumiseni kulunud aja mediaan oli baloksaviirmarboksiiliga ravitud patsientidel 24,5 tundi (95% CI: 22,6; 26,6) ja platseebot saanud patsientidel 42,0 tundi (95% CI: 37,4; 44,6). Baloksaviirmarboksiili ja oseltamiviiri rühma vahel ei täheldatud palaviku kestuse erinevust.

Capstone 2 (1602T0832) oli III faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline uuring, mis hindas baloksaviirmarboksiili tablettide suukaudse üksikannuse efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo ja oseltamiviiriga tüsistumata gripiga täiskasvanutel ja noorukitel (alates 12 aasta vanusest), kellel oli vähemalt üks individuaalne eelsoodustav tegur tüsistuste tekkeks. Patsiendid randomiseeriti saama baloksaviirmarboksiili ühekordset suukaudset annust (vastavalt kehakaalule, nagu uuringus Capstone 1), 75 mg oseltamiviiri kaks korda ööpäevas 5 päeva jooksul või platseebot. Annus manustati 48 tunni jooksul pärast sümptomite ilmnemist.

Kokku 2184 patsiendist 59 olid ≥ 12- kuni ≤ 17-aastased, 446 olid ≥ 65- kuni ≤ 74-aastased, 142 olid ≥ 75- kuni ≤ 84-aastased ja 14 olid ≥ 85-aastased. Selles uuringus olid domineerivad gripiviirused alatüüp A/H3 (46,9...48,8%) ja B-griip (38,3...43,5%). Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli aeg gripi sümptomite (köha, kurguvalu, peavalu, ninakinnisus, palavikutunne või külmavärinad, lihase- või liigesevalu ja väsimus) paranemiseni (*time to improvement of symptoms*, TTIS). Baloksaviirmarboksiil kutsus esile TTIS-i statistiliselt olulise vähenemise võrreldes platseeboga (tabel 5).

Tabel 5. Capstone 2: aeg gripi sümptomite paranemiseni (baloksaviirmarboksiil vs. platseebo), ITTI populatsioon

Aeg gripi sümptomite paranemiseni (mediaan [tunnid])			
Baloksaviirmarboksiil 40/80 mg (95% CI) N=385	Platseebo (95% CI) N=385	Erinevus baloksaviirmarboksiili ja platseebo vahel (erinevuse 95% CI)	P-väärtus
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Baloksaviirmarboksiili rühma võrdlemisel oseltamiviiri rühmaga ei täheldatud TTIS-i statistiliselt olulist erinevust (vastavalt 73,2 tundi vs. 81,0 tundi).

TTIS mediaan (95% CI) oli baloksaviirmarboksiili ja platseebo rühmades vastavalt 68,6 (62,4; 78,8) ja 99,1 (79,1; 112,6) tundi patsientidel, kelle sümptomid olid kestnud > 0 kuni ≤ 24 tundi, ning 79,4 (67,9; 96,3) ja 106,7 (92,7; 125,4) tundi patsientidel, kelle sümptomid olid kestnud > 24 kuni ≤ 48 tundi.

A/H3-tüüpi viirusega nakatunud patsientidel oli TTIS mediaan baloksaviirmarboksiili rühmas lühem kui platseeborühmas, kuid seda ei võrreldud oseltamiviiri rühmaga (vt tabel 6). B-tüüpi viirusega nakatunud patsientide alamrühmas oli TTIS mediaan lühem baloksaviirmarboksiili rühmas võrreldes nii platseeborühma kui ka oseltamiviiri rühmaga (vt tabel 6).

Tabel 6. Aeg sümptomite paranemiseni gripiviiruse alatüübi järgi, ITTI populatsioon

Sümptomite paranemiseni kulunud aeg (tunnid)			
Mediaan [95% CI]			
Viirus	Baloksaviirmarboksiil	Platseebo	Oseltamiviir
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

Palaviku taandumiseni kulunud aja mediaan oli baloksaviirmarboksiili rühmas 30,8 tundi (95% CI: 28,2; 35,4) ja platseeborühmas 50,7 tundi (95% CI: 44,6; 58,8). Baloksaviirmarboksiili ja oseltamiviiri rühma vahel selge erinevus puudus.

Gripiga seotud tüsistuste (surm, hospitaliseerimine, sinusiit, keskkõrvapõletik, bronhiit ja/või pneumoonia) üldine esinemissagedus oli baloksaviirmarboksiili rühmas 2,8% (11 patsienti 388-st), võrdluseks platseeborühmas 10,4% (40 patsienti 386-st). Baloksaviirmarboksiili rühmas täheldatud gripiga seotud tüsistuste väiksem üldine esinemissagedus võrreldes platseeborühmaga oli peamiselt tingitud bronhiidi (vastavalt 1,8% vs. 6,0%) ja sinusiidi (vastavalt 0,3% vs. 2,1%) väiksemast esinemissagedusest.

Lapsed (vanuses 1 kuni < 12 aastat)

Ministone-2 (CP40563) oli randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline aktiivkontrolliga uuring, mis oli kavandatud hindama baloksaviirmarboksiili suukaudse suspensiooni graanulite suukaudse üksikannuse ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat võrreldes oseltamiviiriga gripisarnaste sümptomitega muidu tervetel lastel (vanuses 1 kuni < 12 aastat).

Kokku 173 patsienti randomiseeriti vahekorras 2 : 1 saama baloksaviirmarboksiili kehakaalul põhinevat suukaudset üksikannust (2 mg/kg patsientidele kehakaaluga alla 20 kg või 40 mg patsientidele kehakaaluga $\geq$ 20 kg) või oseltamiviiri (kehakaalul põhinevat annust) 5 päeva jooksul. Patsiendid võisid vajadusel saada paratsetamooli. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel esinesid tüsistuste teket soodustavad tegurid (14% (25/173)). Selles uuringus domineeriv gripiviiruse tüvi oli alatüüp A/H3. Esmane eesmärk oli hinnata baloksaviirmarboksiili üksikannuse ohutust võrreldes 5 päeva jooksul kaks korda ööpäevas manustatud oseltamiviiriga. Teisene eesmärk oli võrrelda baloksaviirmarboksiili ja oseltamiviiri efektiivsust tulemusnäitajate, sealhulgas gripinähtude ja sümptomite (köha ja ninasümptomid, aeg normaalse tervise ja aktiivsuse taastumiseni ning palaviku kestus) taandumiseni kulunud aja põhjal.

Aeg gripinähtude ja sümptomite taandumiseni oli võrreldav baloksaviirmarboksiili rühmas (mediaan 138,1 tundi [95% CI: 116,6; 163,2]) ja oseltamiviiri rühmas (mediaan 150 tundi [95% CI: 115,0; 165,7]) (vt tabel 7).

Tabel 7. Aeg gripinähtude ja sümptomite taandumiseni, ITTI populatsioon

Aeg sümptomite taandumiseni (mediaan [tunnid])	
Baloksaviirmarboksiil (95% CI) N=80	Oseltamiviir (95% CI) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Palaviku kestuse mediaan oli võrreldav baloksaviirmarboksiili rühmas (41,2 tundi [95% CI: 24,5; 45,7]) ja oseltamiviiri rühmas (46,8 tundi [95% CI: 30,0; 53,5]).

Gripiga seotud tüsistuste (surm, hospitaliseerimine, pneumoonia, bronhiit, sinusiit, keskkõrvapõletik, entsefaliit/entsefalopaatia, febrilised krampid, müosiit) üldine esinemissagedus oli baloksaviirmarboksiili rühmas 7,4% (6 patsienti 81-st) ja oseltamiviiri rühmas 7% (3 patsienti 43-st). Keskkõrvapõletiku esinemissagedus baloksaviirmarboksiili rühmas oli 3,7% (3 patsienti 81-st) ja oseltamiviiri rühmas 4,7% (2 patsienti 43-st). Sinusiit, pneumoonia ja bronhiit tekkisid igauks ühel patsiendil baloksaviirmarboksiili rühmas ja febrilised krampid tekkisid ühel patsiendil oseltamiviiri rühmas.

Lapsed (vanuses alla 1 aasta)

Ministone-1 (CP40559) oli mitmekeskuseline ühe rühmaga avatud uuring, mis hindas Xofluza suukaudse üksikannuse ohutust, farmakokineetikat ja efektiivsust gripisarnaste sümptomitega lastel (vanuses alla 1 aasta). Noorim uuringusse kaasatud patsient oli 3 nädala vanune. Alla 1-aastaste laste puhul põhines efektiivsuse ekstrapoleerimine täiskasvanute ja vanemate laste ekspositsioonide sobitamisel.

Kokku 48 patsienti said baloksaviirmarboksiili suukaudse üksikannuse kehakaalu ja vanuse põhjal (2 mg/kg patsientidele alates 3 kuu vanusest (N = 39), 1 mg/kg alates 4 nädala kuni alla 3 kuu vanustele patsientidele (N = 8) ja 1 mg/kg alla 4 nädala vanustele patsientidele (N = 1)). Selles uuringus domineeriv gripiviiruse tüvi oli alatüüp A/H3. Esmane eesmärk oli hinnata baloksaviirmarboksiili suukaudse üksikannuse ohutust ja FK. Teisene eesmärk oli hinnata baloksaviirmarboksiili efektiivsust efektiivsuse tulemusnäitajate, sealhulgas gripinähtude ja sümptomite taandumiseni kulunud aja põhjal (köha ja ninasümptomid, aeg normaalse tervise ja aktiivsuse taastumiseni ning palaviku kestus). Uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud.

Kokkupuutejärgne gripi profülaktika

Blockstone (1719T0834) oli III faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline Jaapanis läbi viidud uuring 749 patsiendil, mis hindas baloksaviirmarboksiili tablettide või graanulite suukaudse üksikannuse efektiivsust ja ohutust võrreldes platseeboga kokkupuutejärgse gripi profülaktika puhul. Uuritavad elasid samas leibkonnas grippi haigestunud indeksipatsientidega.

Uuringus osales 607 uuritavat alates 12 aasta vanusest ja 142 uuritavat vanuses 1 kuni < 12 aastat, kes said kas baloksaviirmarboksiili vastavalt kehakaalule (nagu raviuuringutes) või platseebot. Enamik uuritavaid (73,0%) kaasati uuringusse 24 tunni jooksul pärast sümptomite avaldumist indeksipatsientide rühmas. Indeksipatsientide domineerivad gripiviiruse tüved olid alatüübid A/H3 (48,6%) ja A/H1N1pdm (47,5%), millele järgnes B-griip (0,7%).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli leibkonna liikmete osakaal, kes nakatusid gripiviirusega ning kellel tekkis palavik ja vähemalt üks respiratoorne sümptom ajavahemikus 1. päevast kuni 10. päevani.

Laboratoorselt kinnitatud ja kliiniliselt väljendunud gripiga isikute osakaal vähenes statistiliselt olulisel määral 13,6%-lt platseeborühmas kuni 1,9%-ni baloksaviirmarboksiili rühmas (vt tabel 8).

Tabel 8. Gripiviiruse, palaviku ja vähemalt ühe respiratoorse sümptomiga isikute osakaal (baloksaviir vs. platseebo)

Gripiviiruse, palaviku ja vähemalt ühe respiratoorse sümptomiga isikute osakaal (%) mITT* populatsioonis			
Baloksaviirmarboksiil (95% CI)	Platseebo (95% CI)	Kohandatud riskide suhe (95% CI)	P-väärtus
N=374 1,9 (0,8; 3,8)	N=375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Gripiviiruse, palaviku ja vähemalt ühe respiratoorse sümptomiga ≥ 12-aastaste isikute osakaal (%)			
N=303 1,3 (0,4; 3,3)	N=304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Gripiviiruse, palaviku ja vähemalt ühe respiratoorse sümptomiga 1 kuni < 12-aastaste isikute osakaal (%)			
N=71 4,2 (0,9; 11,9)	N=71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: modifitseeritud ravikavatsuslik. mITT populatsioon hõlmas kõiki randomiseeritud isikuid, kes said uuringuravimit ja kelle puhul olid kättesaadavad uuringuaegsed efektiivsusandmed gripiinfektsiooniga leibkonnaliikmetest indekspatsientide kohta. mITT-populatsiooni analüüsi pärast randomiseerimist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist muudetakse baloksaviirmarboksiil ulatuslikult aktiivseks metaboliidiks baloksaviiriks. Baloksaviirmarboksiili plasmakontsentratsioon on väga väike või allpool määramispiiri (< 0,100 ng/ml).

Baloksaviiri farmakokineetilisi (FK) näitajaid on iseloomustatud tervetel täiskasvanud isikutel ja gripisarnaste sümptomitega patsientidel. Baloksaviiri farmakokineetikat iseloomustas kõige paremini populatsiooni FK mudel kahekambrialse dispositsioonimudeli esmaste imendumise ja eliminatsiooni protsessidega, sealhulgas sigmoidne E_{max} -mudel, määramaks kliirensi küpsemist imikute vanuse suurenedes. Kehakaalul ja rassist leiti olevat oluline mõju FK-le.

Pärast baloksaviirmarboksiili ühekordset manustamist terapeutilises annuses olid täiskasvanutel baloksaviiri hinnangulised keskmised $AUC_{0...inf}$ väärtused 9580 ja 4750 ng.h/ml ning hinnangulised keskmised C_{max} väärtused 95,2 ja 62,4 ng/ml vastavalt asiaatidel ja mitteasiaatidel.

Pärast baloksaviirmarboksiili 80 mg üksikannuse suukaudset manustamist tühja kõhuga on maksimaalse plasmakontsentratsiooni sabumise aeg (T_{max}) ligikaudu 4 tundi. Baloksaviirmarboksiili suukaudse manustamise järgset baloksaviiri absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks tehtud.

Toidu mõju

Toidu mõju uuringus pärast baloksaviirmarboksiili manustamist annuses 40 mg tervetele vabatahtlikele vähenesid baloksaviiri maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) ja kõveraaluse pindala ($AUC_{0...inf}$) väärtused 48% võrra (geomeetriline keskmine (CV %) 67,6 (40,0) vs. 130 (24,1) ng/ml) ja 36% võrra (geomeetriline keskmine (SD) 4540 (38,8) vs. 7090 (19,6) ng.h/ml) vastavalt täis kõhuga manustamisel (koos ligikaudu 400...500 kcal einega, millest 150 kcal rasva arvelt) võrreldes tühja kõhuga manustamisega. T_{max} toidu mõjul ei muutunud. Kliinilistes uuringutes puudusid kliiniliselt olulised efektiivsuse erinevused, kui baloksaviiri võeti kas koos toiduga või ilma.

Jaotumine

In vitro uuringus oli baloksaviiri seonduvus inimese seerumivalkudega (peamiselt albumiiniga) 92,9...93,9%. Baloksaviirmarboksiili ühekordse suukaudse manustamise järgselt on baloksaviiri näiv jaotusruumala terminaaelses eliminatsioonifaasis (V_z/F) europiidse rassi esindajatel 1180 l ja Jaapani uuritavatel 647 l. Populatsiooni FK näitajate hinnangulised väärtused olid 260 l näiva perifeerse jaotusruumala (V_p/F) puhul ning 489 l ja 735 l näiva tsentraalse jaotusruumala (V_c/F) puhul vastavalt asiaatidel ja mitteasiaatidel.

Biotransformatsioon

Baloksaviiri metabolism toimub peamiselt UGT1A3 vahendusel, mille käigus moodustub glükuroniid, ja vähemal määral CYP3A4 vahendusel, mille käigus moodustub sulfoksiid.

Ravimite koostoimeuuringud

In vitro ja *in vivo* ravimite koostoimete (*drug-drug interaction*, DDI) uuringute põhjal ei ole oodata CYP või UGT perekonna isoenüümide inhibeerimist ega CYP ensüümide olulist indutseerimist baloksaviirmarboksiili ja baloksaviiri toimetel.

In vitro transporterite uuringute ja *in vivo* DDI uuringute põhjal ei ole oodata olulisi farmakokineetilisi koostoimeid baloksaviirmarboksiili või baloksaviiri ning järgmiste transporterite substraatideks olevate ravimite vahel: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 või MATE2K.

Eritumine

Pärast [^{14}C]-märgistatud baloksaviirmarboksiili 40 mg suukaudse üksikannuse manustamist oli kogu radioaktiivsuse roojaga eritumise osakaal 80,1% manustatud annusest, ja uriiniga eritus 14,7% (baloksaviirina eritus uriini ja roojaga vastavalt 3,3% ja 48,7% manustatud annusest).

Eliminatsioon

Populatsiooni FK analüüsid hindasid baloksaviiri näiva suukaudse kliirensi (CL/F) väärtusteks 5,47 l/h ja 11,02 l/h vastavalt asiaatidel ja mitteasiaatidel.

Baloksaviirmarboksiili ühekordse suukaudse manustamise järgselt on baloksaviiri näiv terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2,z}$) europiidsest rassist täiskasvanutel, noorukitel ja lastel vastavalt 79,1, 50,3 ja 29,4 tundi. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal suurenesid baloksaviiri näiv suukaudne kliirens (CL/F) ja näiv jaotusruumala tsentraalses ruumis (V_c/F) koos erinevate eksponentidega kehakaaluga; seetõttu on poolväärtusaeg lühem väiksema kehakaaluga patsientidel (st lühem $t_{1/2}$ lastel võrreldes täiskasvanutega) (vt tabel 9 ja alalõik „Rass“ allpool).

Tabel 9. Baloksaviiri poolväärtusaeg vanuse ja rassi põhjal

	< 12-aastased		≥ 12-aastased	
	Mitteasiaadid	Asiaadid	Mitteasiaadid	Asiaadid
$t_{1/2}$ (h) Keskmine (SD)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast baloksaviirmarboksiili ühekordset suukaudset manustamist on baloksaviiri farmakokineetika annusevahemikus 6...80 mg lineaarne.

Patsientide erirühmad

Kehakaal

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on kehakaal baloksaviiri farmakokineetika oluline vanusest sõltumatu kaasmuutuja. Nii täiskasvanud patsientidel kui ka lastel põhinevad baloksaviirmarboksiili annustamissoovitused kehakaalul (vt lõik 4.2).

Sugu

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs ei tuvastanud sool kliiniliselt olulist mõju baloksaviiri farmakokineetikale. Soo alusel ei ole vaja annust kohandada.

Rass

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on rass lisaks kehakaalule baloksaviiri CL/F-i ja Vc/F-i vanusest sõltumatu kaasmuutuja, kuid rassi alusel ei ole siiski vaja baloksaviirmarboksiili annust kohandada.

Vanus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis kasutas kliinilistes uuringutes 1...85-aastastel isikutel täheldatud baloksaviiri plasmakontsentratsioone, ei tuvastatud vanuse olulist mõju baloksaviiri farmakokineetikale. Populatsiooni FK analüüsis, mis hõlmas 57 last vanuses alla 1 aasta, mõjutas vanus oluliselt baloksaviiri CL/F väärtuseid; hinnanguline küpsemise poolväärtusaeg oli 38,3 nädalat. Baloksaviirmarboksiili annust ei ole siiski vaja vanuse põhjal kohandada.

Lapsed

Baloksaviiri farmakokineetilised andmed koguti 3 nädala kuni < 12 aasta vanustelt patsientidelt. Kehakaalu järgi kohandatud annustamisskeemi (2 mg/kg kuni 20 kg ja 40 mg ≥ 20 kg puhul) kasutamisel saadakse sarnased baloksaviiri ekspositsiooni väärtused nagu baloksaviirmarboksiili terapeutiliste annuste manustamisel täiskasvanutele (40 mg täiskasvanud patsientidele kehakaaluga < 80 kg ja 80 mg täiskasvanud patsientidele kehakaaluga ≥ 80 kg) nii asiaatide kui mitteasiaatide populatsioonis (vt tabel 10).

Tabel 10. Baloksaviiri keskmised (5. kuni 95. protsentiil) farmakokineetilised parameetrid mitte-asiaatidest patsientidel vanuses 3 nädalat ja vanemad, kellele manustati ühekordne suukaudne baloksaviirmarboksiili annus

Vanuserühm	Annuse- rühm*	N	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
22...< 28 päeva	1 mg/kg* *	1	2640 [NA; NA]***	66,9 [NA; NA]	8,71 [NA; NA]	5 [NA; NA]	23,4 [NA; NA]
28 päeva...<3 kuud	1 mg/kg* *	8	2580 [864; 4880]	57,1 [37,1; 80,4]	9,53 [1,3; 20,3]	6,5 [2; 13]	25,2 [13; 32,8]
3 kuud...< 1 aasta	2 mg/kg	37	5670 [1800; 11 900]	144 [48,8; 294]	18,4 [4,43; 41,5]	5,09 [2; 13]	22,9 [15,5; 30,3]
1...< 2 aastat	2 mg/kg	8	3260 [1670; 5970]	95,5 [33,1; 215]	10,0 [2,02; 14,2]	3,56 [1,5; 7]	23 [11,6; 38,8]
2...< 12 aastat	2 mg/kg	32	4490 [765; 9070]	116 [21,4; 272]	15,0 [3,06; 32,2]	3,94 [1,5; 7,5]	24,2 [17,4; 35,3]

Vanuserühm	Annuse- rühm*	N	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
	40 mg	64	4650 [1770; 9130]	87,1 [31,1; 147]	19,1 [7,36; 39,2]	5,51 [2,5; 10,5]	33,8 [21,7; 52,4]
12...< 18 aastat	40 mg	44	3520 [1230; 7470]	52,7 [17,5; 94,3]	15,5 [5,76; 31,2]	4,32 [1,5; 7,5]	42,9 [32; 69]
	80 mg	13	6600 [2730; 11 600]	83,7 [43,9; 147]	29,6 [12,1; 51,7]	5,19 [1; 13]	50,7 [34,2; 64,5]
18-aastased ja vanemad	40 mg	310	3470 [1440; 6350]	47,4 [20,6; 86,2]	15,4 [6,36; 27,8]	4,67 [1,5; 10]	47,7 [31,2; 67,5]
	80 mg	338	5880 [2270; 11 200]	73,4 [27,5; 141]	26,2 [10,7; 49,4]	5,19 [2; 11]	52,8 [33,6; 76,2]

* Annuserühmad põhinevad kehakaalul: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg...< 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** Vanusekategoriates, kus puuduvad FK vaatlusandmed baloksaviirmarboksiili soovitatava annuse puhul, saab populatsiooni FK modelleerimise alusel prognoosida, et annusega 2 mg/kg saavutatakse 22 päeva kuni 3 kuu vanustel lastel samaväärne ekspositsioon nagu täiskasvanutel ja vanematel lastel.

***NA: andmed puuduvad

Baloksaviiri farmakokineetika alla 3 nädala vanustel lastel ei ole kindlaks tehtud.

Eakad

181-lt 65-aastaselt ja vanemalt patsiendilt kogutud farmakokineetilised andmed näitavad, et baloksaviiri ekspositsioon plasmas oli sarnane ≥ 12...64-aastastel patsientidel täheldatuga.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klassid A ja B) ei täheldatud baloksaviiri farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi normaalse maksafunktsiooniga tervete kontrollisikutega võrreldes.

Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole ravimi farmakokineetikat uuritud (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju baloksaviirmarboksiili või baloksaviiri farmakokineetikale ei ole uuritud. Neerukahjustus ei mõjuta eeldatavasti baloksaviirmarboksiili või baloksaviiri eritumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ägeda ja korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

PT ja APTT pikenemist täheldati rottidel ekspositsiooni väärtuste puhul, mis on vähemalt võrdsed inimestel täheldatava ekspositsiooniga AUC_{0...24h} alusel erilistes katsetingimustes, st tühja kõhuga ja kui toitu oli kas autoklaavitud või töödeldud kiirgusega, mille tulemuseks olid K-vitamiini sisalduse vähenemise/puudulikkuse seisundid. Neid toimeid ei täheldatud kuni 4-nädalase kestusega ahvide uuringutes suurima uuritud annuse puhul, mis on võrdne 8-kordse inimestel täheldatava ekspositsiooniga AUC_{0...24h} alusel. Nende leidude kliinilist tähtsust loetakse väikeseks.

Baloksaviirmarboksiiliga ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud.

Eelravimit baloksaviirmarboksiili ja selle aktiivset vormi baloksaviiri ei loetud genotoksilisteks, sest need olid negatiivsed bakteriaalse pöördmutatsiooni testis ja mikrotuumade testis imetajarakkude kultuuris ning baloksaviirmarboksiil oli negatiivne ka *in vivo* näriliste mikrotuumade testis.

Baloksaviirmarboksiil ei mõjutanud fertiilsust, kui seda manustati suukaudselt isastele ja emastele rottidele annustes, millega saavutatav ekspositsioon on võrdne 5-kordse inimestel täheldatava ekspositsiooniga $AUC_{0...24h}$ alusel.

Baloksaviirmarboksiil ei põhjustanud rottidel ega küülikutel väärarenguid.

Suukaudse baloksaviirmarboksiili embrüo/loote arengu uuringus rottidel, kellele manustati 6. kuni 17. gestatsioonipäevani igapäevaseid annuseid, ei täheldatud emaslooma ega loote toksilisuse ilminguid kuni suurima uuritud annuseni, millega saavutatav ekspositsioon on võrdne 5-kordse inimestel täheldatava ekspositsiooniga $AUC_{0...24h}$ alusel.

Küülikutel oli annus, millega saavutatav ekspositsioon on võrdne 14-kordse inimestel täheldatava ekspositsiooniga $AUC_{0...24h}$ alusel maksimaalse inimestele soovitatava annuse manustamise järgselt, emasloomadele toksiline, põhjustades tiinuse katkemisi ja skeleti variatsiooni (kaelaroie) esinemissageduse olulist suurenemist loodetel. Skeletivariatsioonid reabsorbeerusid külgnervate kaelalülide kasvuprotsessi käigus. Annus, millega saavutatav ekspositsioon on võrdne 6-kordse inimestel täheldatava ekspositsiooniga $AUC_{0...24h}$ alusel, küülikutel kõrvaltoimeid ei põhjustanud.

Pre- ja postnataalne uuring rottidel ei näidanud baloksaviirmarboksiiliga seotud ebasoodsaid leide emasloomadel ja poegadel kuni suurima uuritud annuseni, millega saavutatav ekspositsioon on võrdne 5-kordse inimestel täheldatava ekspositsiooniga $AUC_{0...24h}$ alusel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Povidoon K25 (E1201)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Naatriumstearüülfumaraat

Tableti kate

Hüpromelloos (E464)
Talk (E553b)
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Xofluza 20 mg ja 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
7 aastat

Xofluza 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (OPA/alumiiniumfoolium/PVC, suletud alumiiniumfooliumiga).

Pakendi suurused

Xofluza 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1 blister sisaldab 2 õhukese polümeerikattega tabletti

Xofluza 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1 blister sisaldab 1 õhukese polümeerikattega tabletti

1 blister sisaldab 2 õhukese polümeerikattega tabletti

Xofluza 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1 blister sisaldab 1 õhukese polümeerikattega tabletti

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1500/001

EU/1/20/1500/002

EU/1/20/1500/003

EU/1/20/1500/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 7. jaanuar 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xofluza 2 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Suukaudne suspensioon sisaldab baloksaviirmarboxiili (*Baloxavirum marboxilum*) 2 mg/ml.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

20 ml suukaudset suspensiooni sisaldab 1,03 mmol (ehk 23,6 mg) naatriumi ja 700 mg maltitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni graanulid.

Valged kuni helekollased graanulid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gripi ravi

Xofluza on näidustatud tüsistumata gripi raviks patsientidele alates 3 nädala vanusest.

Kokkupuutejärgne gripi profülaktika

Xofluza on näidustatud kokkupuutejärgseks gripi profülaktikaks isikutele alates 3 nädala vanusest.

Xofluzat peab kasutama vastavalt ametlikele soovitudele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Gripi ravi

Baloksaviirmarboxiili üksikannus tuleb võtta esimesel võimalusel 48 tunni jooksul pärast sümptomi(te) ilmnemist.

Kokkupuutejärgne gripi profülaktika

Baloksaviirmarboxiili üksikannus tuleb võtta esimesel võimalusel 48 tunni jooksul pärast lähikokkupuudet isikuga, kellel on teadaolev gripp või gripi kahtlus (vt lõik 5.1).

Täiskasvanud, noorukid, lapsed ja väikelapsed (alates 3 nädala vanusest)

Baloksaviirmarboxiili soovitatav suukaudne üksikannus määratakse kehakaalu alusel (vt tabel 1).

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed kehakaaluga ≥ 20 kg, kes on võimelised tablette neelama, võivad saada ravi Xofluza tablettidega annuses 40 mg või 80 mg sõltuvalt patsiendi kehakaalust. Annuste kohta lugeda Xofluza tablettide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Tabel 1. Baloksaviirmarboksiili annustamine patsiendi kehakaalu alusel (alates 3 nädala vanusest)

Kehakaal	Suukaudse suspensiooni soovitatav üksikannus	Suukaudse suspensiooni kogus*
< 20 kg	2 mg ühe kehakaalu kg kohta	1 ml ühe kehakaalu kg kohta
≥ 20 kg kuni < 80 kg	40 mg	20 ml
≥ 80 kg	80 mg	40 ml**

*Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on suspensiooni kogus pudelis 22 ml. Täpne manustatav kogus tuleb mõõta pakendis sisalduva(te) suusüstlaga (-süstaldega), nt soovitatavale ühekordsele annusele 40 mg vastab 20 ml suspensiooni.

**Annuse jaoks on vaja 2 pudelit Xofluza suukaudse suspensiooni graanulitega.

Puuduvad kliinilised andmed baloksaviirmarboksiili korduva annuse kasutamise kohta tüsistumata gripi raviks või kokkupuutejärgseks profülaktikaks ühelgi gripihooajal.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A või B) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel ei ole baloksaviirmarboksiili ohutus ja efektiivsus tõestatud.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Baloksaviirmarboksiili ohutus ja efektiivsus enneaegsetel vastsündinutel ja lastel vanuses alla 3 nädala ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne või enteraalne.

Xofluzat võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Suukaudse suspensiooni graanuleid ja valmis suukaudset suspensiooni ei tohi toiduga segada. Mis tahes segamine, mis ei vasta soovitustele, on tervishoiutöötaja või kasutaja vastutusel.

Xofluzat ei tohi võtta koos preparaatidega, mis sisaldavad polüvalentseid katioone, nagu lahtistid, antatsiidid või rauda, tsinki, seleeni, kaltsiumi või magneesiumi sisaldavad suukaudsed toidulisandid (vt lõik 4.5).

Soovitatav on, et tervishoiutöötaja muudab enne ravimi väljastamist Xofluza suukaudse suspensiooni graanulid manustamiskõlblikuks. Kui suukaudse suspensiooni valmistab patsient või hooldaja, tuleb neile soovitada, et nad loeksid enne valmistamist ja manustamist läbi kasutusjuhendi.

Xofluza graanulite manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist näeb suspensioon välja läbipaistmatu hallikasvalge, valge kuni helekollane.

Soovitava annuse saab manustada enteraalse toitesondi kaudu. Xofluza manustamisel sondi kaudu tuleb sondi loputada enne ja pärast manustamist. Järgige ravimi manustamisel toitesondi tootja juhiseid, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Naatrium

Ravim sisaldab 23,6 mg naatriumi 20 ml suukaudses suspensioonis, mis on võrdne 1,2%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Maltitool

Ravim sisaldab 700 mg maltitooli 20 ml suukaudses suspensioonis. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime baloksaviirmarboksiilile või selle aktiivsele metaboliidile baloksaviirile

Preparaadid, mis sisaldavad polüvalentseid katioone, võivad vähendada baloksaviiri plasmakontsentratsiooni. Xofluzat ei tohi võtta koos preparaatidega, mis sisaldavad polüvalentseid katioone, nagu lahtistid, antatsiidid või rauda, tsinki, seleeni, kaltsiumi või magneesiumi sisaldavad suukaudsed toidulisandid.

Immuunvastus gripiviirusele

Gripivaktsiinide ja baloksaviirmarboksiili koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Loomulikult teel omandatud gripi uuringutes ei mõjutanud Xofluza humoraalset antikeha vastust gripiinfektsioonile.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Baloksaviirmarboksiili kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida Xofluza kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas baloksaviirmarboksiil või baloksaviir eritub rinnapiima. Baloksaviirmarboksiil ja selle metaboliidid erituvad lakteerivate rottide piima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või Xofluzaga ravi katkestamine/vältimine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Baloksaviirmarboksiiliga läbi viidud loomkatsetes ei täheldatud mõju emas- või isasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Xofluza ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Turuletulekujärgselt on täheldatud ülitundlikkusreaktsioone, mis hõlmavad teateid anafülaksiast/anafülaktilistest reaktsioonidest ja ülitundlikkusreaktsioonide kergematest vormidest, sh urtikaariast ja angioödeemist. Kliinilistes uuringutes on nendest kõrvaltoimetest täheldatud ainult urtikaariat, mille hinnanguline esinemissageduse kategooria on „aeg-ajalt“.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgmised kõrvaltoimed on kindlaks tehtud baloksaviirmarboksiili turuletulekujärgsel kasutamisel (tabel 2) spontaansete teatiste ja mittesekkuvate uuringuprogrammide käigus täheldatud juhtude põhjal. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi ning iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria põhineb järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Turuletulekujärgse kasutamise käigus täheldatud kõrvaltoimed täiskasvanutel, noorukitel ja lastel

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime (eelistamine, MedDRA)	Esinemissagedus
Immuunsüsteemi häired	Anafülaksia	Teadmata
	Anafülaktilised reaktsioonid	Teadmata
	Ülitundlikkus	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Urtikaaria*	Aeg-ajalt
	Angioödeem	Teadmata

*Urtikaaria esinemissagedus põhineb täiskasvanute ja noorukite kliiniliste uuringute andmetel. Teistest eespool loetletud eelistamistest kliinilistes uuringutes ei teatatud.

Lapsed

Baloksaviirmarboksiili ohutusprofiil lastel (vanuses 3 nädalat kuni < 12 aastat) tehti kindlaks ravimiuuringutes ja kokkupuutejärgse profülaktika uuringutes ning 5-aastaste ja vanemate laste gripi koduse leviku uuringus kogutud andmete põhjal. Tabelis 3 on toodud kliinilistes uuringutes tuvastatud kõrvaltoimed.

Turuletulekujärgselt on laste vanuserühmas teatatud anafülaktilisest reaktsioonist, anafülaksiast, urtikaariast ja angioödeemist (näo, silmalaugude ja huulte turse) (vt tabel 2).

Tabel 3. Kõrvaltoimed lastel kliinilistes uuringutes

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime (eelitermin, MedDRA)	Esinemissagedus
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Sage
	Oksendamine	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Sage

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on saadud baloksaviirmarboksiili üleannustamise teateid. Enamikel üleannustamise juhtudel kõrvaltoimetest ei teatatud. Puuduvad piisavad andmed, et kindlaks teha, milliseid sümptomeid võib üleannustamise tagajärjel oodata.

Ravi

Xofluzal teadaolevat spetsiifilist antidooti ei ole. Üleannustamise korral tuleb vastavalt patsiendil esinevatele nähtudele ja sümptomitele alustada standardset toetavat ravi.

Suure seerumivalkudega seonduvuse tõttu ei ole baloksaviir tõenäoliselt olulisel määral dialüüsi teel eemaldatav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, teised viirusvastased ained. ATC-kood: J05AX25.

Toimemehhanism

Baloksaviirmarboksiil on eelravim, mis muudetakse hüdrolüüsi teel baloksaviiriks, gripivastase toimega aktiivseks vormiks. Baloksaviir toimib kapsiidist sõltuvale endonukleasile (*cap-dependent endonuclease*, CEN), mis on gripiviiruse spetsiifiline ensüüm viiruse RNA polümeraasikompleksi polümeraasi happelises (PA) alaüksuses, inhibeerides gripiviiruse genoomide transkriptsiooni ja selle tulemusena gripiviiruse replikatsiooni.

In vitro aktiivsus

Ensüüminhibitsiooni analüüsis oli baloksaviiri 50% inhibeeriv kontsentratsioon (IC₅₀) A-gripiviiruste puhul 1,4...3,1 nmol/l ja B-gripiviiruste puhul 4,5...8,9 nmol/l.

MDCK (*Madin Darby Canine Kidney*) rakukultuuri analüüsis oli baloksaviiri 50% efektiivse kontsentratsiooni (EC₅₀) väärtuste mediaan alatüüp A/H1N1 tüvede puhul 0,73 nmol/l (n=31; vahemik: 0,20...1,85 nmol/l), alatüüp A/H3N2 tüvede puhul 0,83 nmol/l (n=33; vahemik: 0,35...2,63 nmol/l) ja B-tüüpi tüvede puhul 5,97 nmol/l (n=30; vahemik: 2,67...14,23 nmol/l).

MDCK-rakkudel põhineva viiruse tiitri vähenemise analüüsis jäid baloksaviiri 90% efektiivse kontsentratsiooni (EC₉₀) väärtused viiruse alatüübi A/H1N1 ja A/H3N2 puhul vahemikku 0,46...0,98 nmol/l, linnugripi viiruse alatüübi A/H5N1 ja A/H7N9 puhul vahemikku 0,80...3,16 nmol/l ning B-tüüpi viiruste puhul vahemikku 2,21...6,48 nmol/l.

Resistentsus

In vitro või kliinilistes uuringutes selekteerunud PA/I38T/F/M/N/S mutatsioonidega või PA/T20K mutatsiooniga viiruste tundlikkus baloksaviiri suhtes on vähenenud. PA/I38T/F/M/N/S mutatsioonid viisid EC₅₀ väärtuste suurenemiseni: need jäid A-gripiviiruste puhul vahemikku 11...57 korda ja B-gripiviiruste puhul vahemikku 2...8 korda. PA/T20K mutatsioon viis EC₅₀ väärtuse 7-kordse suurenemiseni B-gripiviiruse puhul.

Neljas tüsistumata gripi ravi III faasi uuringus ja gripi koduse leviku IIIb faasi uuringus ei tuvastatud ravieelsetel isolaatidel resistentsust baloksaviiri suhtes. Kahes täiskasvanute ja noorukite baloksaviirmarboksiili ravi uuringus tuvastati ravist tingitud mutatsioonid PA/I38T/M/N 36-l baloksaviirmarboksiiliga ravitud patsiendil 370-st (9,7%) ja 15 patsiendil 290-st (5,2%), kuid neid ei tuvastatud ühelgi platseebot saanud patsiendil.

Lastel vanuses 1 kuni alla 12 aasta läbi viidud III faasi uuringus (Ministone-2 (CP40563)) tuvastati ravist tingitud mutatsioonid PA/I38T/M/S 11-l grippi nakatunud isikul 57-st (19,3%) baloksaviirmarboksiili ravirühmas.

Alla 1-aastastel lastel läbi viidud III faasi uuringus (Ministone-1 (CP40559)) tuvastati PA/I38T ja PA/T20K kahel baloksaviirmarboksiiliga ravitud grippi nakatunud isikul 13-st (15,4%).

Kokkupuutejärgse profülaktika III faasi uuringus (Blockstone (1719T0834)) tuvastati PA/I38T/M 10-l baloksaviirmarboksiiliga ravitud isikul 374-st (2,7%). PA/I38T asendusi ei tuvastatud platseebot saanud isikutel, erandiks olid 2 isikut, kes said baloksaviirmarboksiili päästeravimina.

Gripi koduse leviku IIIb faasi uuringus tuvastati baloksaviirmarboksiili rühmas ravist tingitud mutatsioonid PA/I38M/N/T 15-l grippiinfektsiooniga indeksipatsiendil 208-st (7,2%).

Baloksaviir toimib *in vitro* neuraminidaasi inhibiitorite suhtes resistentseteks loetud gripiviiruste, sh järgmiste mutatsioonidega tüvede vastu: H274Y A/H1N1 puhul, E119V ja R292K A/H3N2 puhul, R152K ja D198E B-tüüpi viiruse puhul, H274Y A/H5N1 puhul ja R292K A/H7N9 puhul.

Kliinilised uuringud

Tüsistumata gripi ravi

Täiskasvanud ja noorukid

Capstone 1 (1601T0831) oli III faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline Jaapanis ja USAs läbi viidud uuring, mis hindas baloksaviirmarboksiili tablettide suukaudse üksikannuse efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo ja oseltamiviiriga tüsistumata gripiga tervetel täiskasvanutel ja noorukitel (vanuses ≥ 12 aastat kuni ≤ 64 aastat). Patsiendid randomiseeriti saama baloksaviirmarboksiili (40...< 80 kg kaaluvad patsiendid said 40 mg ja ≥ 80 kg kaaluvad patsiendid 80 mg), oseltamiviiri 75 mg kaks korda ööpäevas 5 päeva jooksul (ainult juhul kui vanus oli ≥ 20 aastat) või platseebot. Annus manustati 48 tunni jooksul pärast sümptomite ilmnemist.

Põhjapoolkera gripihooajal 2016...2017 kaasati uuringusse kokku 1436 patsienti (kellest 118 olid vanuses ≥ 12 aastat kuni ≤ 17 aastat). Selles uuringus oli domineeriv gripiviiruse tüve alatüüp A/H3 (84,8...88,1%), millele järgnesid B-tüüp (8,3...9,0%) ja alatüüp A/H1N1pdm (0,5...3,0%). Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli aeg sümptomite (köha, kurguvalu, peavalu, ninakinnisus, palavikutunne või külmavärinad, lihase- või liigesevalu ja väsimus) taandumiseni (*time to alleviation of symptoms*, TTAS). Baloksaviirmarboksiil kutsus esile TTAS-i statistiliselt olulise vähenemise võrreldes platseeboga (tabel 4).

Tabel 4. Capstone 1: aeg sümptomite taandumiseni (baloksaviirmarboksiil vs. platseebo), ITTI populatsioon*

Aeg sümptomite taandumiseni (mediaan [tunnid])			
Baloksaviirmarboksiil 40/80 mg (95% CI) N=455	Platseebo (95% CI) N=230	Erinevus baloksaviirmarboksiili ja platseebo vahel (erinevuse 95% CI)	P-väärtus
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

CI: usaldusvahemik

*ITTI: ravikavatsuslik infitseeritud populatsioon hõlmas patsiente, kes said uuringuravimit ja kellel oli gripi diagnoos kinnitatud. Gripi diagnoosi kinnitus põhines 1. päeva RT-PCR-i uuringutulemustel.

Baloksaviirmarboksiili rühma võrdlemisel oseltamiviiri rühmaga ei täheldatud TTAS-i statistiliselt olulist erinevust (vastavalt 53,5 tundi vs. 53,8 tundi).

TTAS-i mediaan (95% CI) oli baloksaviirmarboksiili ja platseebo rühmades vastavalt 49,3 (44,0; 53,1) ja 82,1 (69,5; 92,9) tundi patsientidel, kelle sümptomid olid kestnud > 0 kuni ≤ 24 tundi, ning 66,2 (54,4; 74,7) ja 79,4 (69,0; 91,1) tundi patsientidel, kelle sümptomid olid kestnud > 24 kuni ≤ 48 tundi.

Palaviku taandumiseni kulunud aja mediaan oli baloksaviirmarboksiiliga ravitud patsientidel 24,5 tundi (95% CI: 22,6; 26,6) ja platseebot saanud patsientidel 42,0 tundi (95% CI: 37,4; 44,6). Baloksaviirmarboksiili ja oseltamiviiri rühma vahel ei täheldatud palaviku kestuse erinevust.

Capstone 2 (1602T0832) oli III faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline uuring, mis hindas baloksaviirmarboksiili tablettide suukaudse üksikannuse efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo ja oseltamiviiriga tüsistumata gripiga täiskasvanutel ja noorukitel (alates 12 aasta vanusest), kellel oli vähemalt üks individuaalne eelsoodustav tegur tüsistuste tekkeks. Patsiendid randomiseeriti saama baloksaviirmarboksiili ühekordset suukaudset annust (vastavalt kehakaalule, nagu uuringus Capstone 1), 75 mg oseltamiviiri kaks korda ööpäevas 5 päeva jooksul või platseebot. Annus manustati 48 tunni jooksul pärast sümptomite ilmnemist.

Kokku 2184 patsiendist 59 olid ≥ 12- kuni ≤ 17-aastased, 446 olid ≥ 65- kuni ≤ 74-aastased, 142 olid ≥ 75- kuni ≤ 84-aastased ja 14 olid ≥ 85-aastased. Selles uuringus olid domineerivad gripiviirused alatüüp A/H3 (46,9...48,8%) ja B-griip (38,3...43,5%). Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli aeg gripi sümptomite (köha, kurguvalu, peavalu, ninakinnisus, palavikutunne või külmavärinad, lihase- või liigesevalu ja väsimus) paranemiseni (*time to improvement of symptoms*, TTIS). Baloksaviirmarboksiil kutsus esile TTIS-i statistiliselt olulise vähenemise võrreldes platseeboga (tabel 5).

Tabel 5. Capstone 2: aeg gripi sümptomite paranemiseni (baloksaviirmarboksiil vs. platseebo), ITTI populatsioon

Aeg gripi sümptomite paranemiseni (mediaan [tunnid])			
Baloksaviirmarboksiil 40/80 mg (95% CI) N=385	Platseebo (95% CI) N=385	Erinevus baloksaviirmarboksiili ja platseebo vahel (erinevuse 95% CI)	P-väärtus
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Baloksaviirmarboksiili rühma võrdlemisel oseltamiviiri rühmaga ei täheldatud TTIS-i statistiliselt olulist erinevust (vastavalt 73,2 tundi vs. 81,0 tundi).

TTIS-i mediaan (95% CI) oli baloksaviirmarboksiili ja platseebo rühmades vastavalt 68,6 (62,4; 78,8) ja 99,1 (79,1; 112,6) tundi patsientidel, kelle sümptomid olid kestnud > 0 kuni ≤ 24 tundi, ning 79,4 (67,9; 96,3) ja 106,7 (92,7; 125,4) tundi patsientidel, kelle sümptomid olid kestnud > 24 kuni ≤ 48 tundi.

A/H3-tüüpi viirusega nakatunud patsientidel oli TTIS-i mediaan baloksaviirmarboksiili rühmas lühem kui platseeborühmas, kuid seda ei võrreldud oseltamiviiri rühmaga (vt tabel 6). B-tüüpi viirusega nakatunud patsientide alamrühmas oli TTIS-i mediaan lühem baloksaviirmarboksiili rühmas võrreldes nii platseeborühma kui ka oseltamiviiri rühmaga (vt tabel 6).

Tabel 6. Aeg sümptomite paranemiseni gripiviiruse alatüübi järgi, ITTI populatsioon

Sümptomite paranemiseni kulunud aeg (tunnid)			
Mediaan [95% CI]			
Viirus	Baloksaviirmarboksiil	Platseebo	Oseltamiviir
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

Palaviku taandumiseni kulunud aja mediaan oli baloksaviirmarboksiili rühmas 30,8 tundi (95% CI: 28,2; 35,4) ja platseeborühmas 50,7 tundi (95% CI: 44,6; 58,8). Baloksaviirmarboksiili ja oseltamiviiri rühma vahel selge erinevus puudus.

Gripiga seotud tüsistuste (surm, hospitaliseerimine, sinusiit, keskkõrvapõletik, bronhiit ja/või pneumoonia) üldine esinemissagedus oli baloksaviirmarboksiili rühmas 2,8% (11 patsienti 388-st), võrdluseks platseeborühmas 10,4% (40 patsienti 386-st). Baloksaviirmarboksiili rühmas täheldatud gripiga seotud tüsistuste väiksem üldine esinemissagedus võrreldes platseeborühmaga oli peamiselt tingitud bronhiidi (vastavalt 1,8% vs. 6,0%) ja sinusiidi (vastavalt 0,3% vs. 2,1%) väiksemast esinemissagedusest.

Lapsed (vanuses 1 kuni < 12 aastat)

Ministone-2 (CP40563) oli randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline aktiivkontrolliga uuring, mis oli kavandatud hindama baloksaviirmarboksiili suukaudse suspensiooni graanulite suukaudse üksikannuse ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat võrreldes oseltamiviiriga gripisarnaste sümptomitega muidu tervetel lastel (vanuses 1 kuni < 12 aastat).

Kokku 173 patsienti randomiseeriti vahekorras 2 : 1 saama baloksaviirmarboksiili kehakaalul põhinevat suukaudset üksikannust (2 mg/kg patsientidele kehakaaluga alla 20 kg või 40 mg patsientidele kehakaaluga ≥ 20 kg) või oseltamiviiri (kehakaalul põhinevat annust) 5 päeva jooksul. Patsiendid võisid vajadusel saada paratsetamooli. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel esinesid tüsistuste teket soodustavad tegurid (14% (25/173)). Selles uuringus domineeriv gripiviiruse tüvi oli alatüüp A/H3. Esmane eesmärk oli hinnata baloksaviirmarboksiili üksikannuse ohutust võrreldes 5 päeva jooksul kaks korda ööpäevas manustatud oseltamiviiriga. Teisene eesmärk oli võrrelda baloksaviirmarboksiili ja oseltamiviiri efektiivsust efektiivsuse tulemusnäitajate, sealhulgas gripinähtude ja sümptomite (köha ja ninasümptomid, aeg normaalse tervise ja aktiivsuse taastumiseni ning palaviku kestus) taandumiseni kulunud aja põhjal.

Aeg gripinähtude ja sümptomite taandumiseni oli võrreldav baloksaviirmarboksiili rühmas (mediaan 138,1 tundi [95% CI: 116,6; 163,2]) ja oseltamiviiri rühmas (mediaan 150 tundi [95% CI: 115,0; 165,7]) (vt tabel 7).

Tabel 7. Aeg gripinähtude ja sümptomite taandumiseni, ITTI populatsiooni

Aeg sümptomite taandumiseni (mediaan [tunnid])	
Baloksaviirmarboksiil (95% CI) N=80	Oseltamiviir (95% CI) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Palaviku kestuse mediaan oli võrreldav baloksaviirmarboksiili rühmas (41,2 tundi [95% CI: 24,5; 45,7]) ja oseltamiviiri rühmas (46,8 tundi [95% CI: 30,0; 53,5]).

Gripiga seotud tüsistuste (surm, hospitaliseerimine, pneumoonia, bronhiit, sinusiit, keskkõrvapõletik, entsefaliit/entsefalopaatia, febrilised krampid, müosiit) üldine esinemissagedus oli baloksaviirmarboksiili rühmas 7,4% (6 patsienti 81-st) ja oseltamiviiri rühmas 7% (3 patsienti 43-st). Keskkõrvapõletiku esinemissagedus baloksaviirmarboksiili rühmas oli 3,7% (3 patsienti 81-st) ja oseltamiviiri rühmas 4,7% (2 patsienti 43-st). Sinusiit, pneumoonia ja bronhiit tekkisid igaüks ühel patsiendil baloksaviirmarboksiili rühmas ja febrilised krampid tekkisid ühel patsiendil oseltamiviiri rühmas.

Lapsed (vanuses alla 1 aasta)

Ministone-1 (CP40559) oli mitmekeskuseline ühe rühmaga avatud uuring, mis hindas baloksaviirmarboksiili suukaudse üksikannuse ohutust, farmakokineetikat ja efektiivsust gripisarnaste sümptomitega lastel (vanuses alla 1 aasta). Noorim uuringusse kaasatud patsient oli 3 nädala vanune. Alla 1-aastaste laste puhul põhines efektiivsuse ekstrapoleerimine täiskasvanute ja vanemate laste ekspositsioonide sobitamisel.

Kokku 48 patsienti said baloksaviirmarboksiili suukaudse üksikannuse kehakaalu ja vanuse põhjal (2 mg/kg patsientidele alates 3 kuu vanusest (N = 39), 1 mg/kg alates 4 nädala kuni alla 3 kuu vanustele patsientidele (N = 8) ja 1 mg/kg alla 4 nädala vanustele patsientidele (N = 1)). Selles uuringus domineeriv gripiviiruse tüvi oli alatüüp A/H3. Esmane eesmärk oli hinnata baloksaviirmarboksiili suukaudse üksikannuse ohutust. Teisene eesmärk oli hinnata baloksaviirmarboksiili efektiivsust efektiivsuse tulemusnäitajate, sealhulgas gripinähtude ja sümptomite taandumiseni kulunud aja põhjal (köha ja ninasümptomid, aeg normaalse tervise ja aktiivsuse taastumiseni ning palaviku kestus). Uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud.

Kokkupuutejärgne gripi profülaktika

Blockstone (1719T0834) oli III faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline Jaapanis läbi viidud uuring 749 patsiendil, mis hindas baloksaviirmarboksiili tablettide või graanulite suukaudse üksikannuse efektiivsust ja ohutust võrreldes platseeboga kokkupuutejärgse gripi profülaktika puhul. Uuritavad elasid samas leibkonnas grippi haigestunud indeksipatsientidega.

Uuringus osales 607 uuritavat alates 12 aasta vanusest ja 142 uuritavat vanuses 1 kuni < 12 aastat, kes said kas baloksaviirmarboksiili vastavalt kehakaalule (nagu raviuuringutes) või platseebot. Enamik uuritavaid (73,0%) kaasati uuringusse 24 tunni jooksul pärast sümptomite avaldumist indeksipatsientide rühmas. Indeksipatsientide domineerivad gripiviiruse tüved olid alatüübid A/H3 (48,6%) ja A/H1N1pdm (47,5%), millele järgnes B-griip (0,7%).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli leibkonna liikmete osakaal, kes nakatusid gripiviirusega ning kellel tekkis palavik ja vähemalt üks respiratoorne sümptom ajavahemikus 1. päevast kuni 10. päevani.

Laboratoorselt kinnitatud ja kliiniliselt väljendunud gripiga isikute osakaal vähenes statistiliselt olulisel määral 13,6%-lt platseeborühmas kuni 1,9%-ni baloksaviirmarboksiili rühmas (vt tabel 8).

Tabel 8. Gripiviiruse, palaviku ja vähemalt ühe respiratoorse sümptomiga isikute osakaal (baloksaviir vs. platseebo)

Gripiviiruse, palaviku ja vähemalt ühe respiratoorse sümptomiga isikute osakaal (%) mITT* populatsioonis			
Baloksaviirmarboksiil (95% CI)	Platseebo (95% CI)	Kohandatud riskide suhe (95% CI)	P-väärtus
N=374 1,9 (0,8; 3,8)	N=375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Gripiviiruse, palaviku ja vähemalt ühe respiratoorse sümptomiga ≥ 12-aastaste isikute osakaal (%)			
N=303 1,3 (0,4; 3,3)	N=304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Gripiviiruse, palaviku ja vähemalt ühe respiratoorse sümptomiga 1 kuni < 12-aastaste isikute osakaal (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: modifitseeritud ravikavatsuslik. mITT populatsioon hõlmas kõiki randomiseeritud isikuid, kes said uuringuravimit ja kelle puhul olid kättesaadavad uuringuaegsed efektiivsusandmed gripiinfektsiooniga leibkonnaliikmetest indekspatsientide kohta. mITT-populatsiooni analüüsi pärast randomiseerimist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist muudetakse baloksaviirmarboksiil ulatuslikult aktiivseks metaboliidiks baloksaviiriks. Baloksaviirmarboksiili plasmakontsentratsioon on väga väike või allpool määramispiiri (< 0,100 ng/ml).

Baloksaviiri farmakokineetilisi (FK) näitajaid on iseloomustatud tervetel täiskasvanud isikutel ja gripisarnaste sümptomitega patsientidel. Baloksaviiri farmakokineetikat iseloomustas kõige paremini populatsiooni FK mudel kahekambrialse dispositsioonimudeli esmaste imendumise ja eliminatsiooni protsessidega, sealhulgas sigmoidne $E_{\max}$ -mudel, määramaks kliirensi küpsemist imikute vanuse suurenedes. Kehakaalul ja rassil leiti olevat oluline mõju FK-le.

Pärast baloksaviirmarboksiili ühekordset manustamist terapeutilises annuses olid täiskasvanutel baloksaviiri hinnangulised keskmised $AUC_{0...inf}$ väärtused 9580 ja 4750 ng.h/ml ning hinnangulised keskmised $C_{\max}$ väärtused 95,2 ja 62,4 ng/ml vastavalt asiaatidel ja mitteasiaatidel.

Pärast baloksaviirmarboksiili 80 mg üksikannuse suukaudset manustamist tühja kõhuga on maksimaalse plasmakontsentratsiooni sabumise aeg ($T_{\max}$) ligikaudu 4 tundi. Baloksaviirmarboksiili suukaudse manustamise järgset baloksaviiri absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks tehtud.

Toidu mõju

Toidu mõju uuringus pärast baloksaviirmarboksiili manustamist annuses 40 mg tervetele vabatahtlikele vähenesid baloksaviiri maksimaalse plasmakontsentratsiooni ($C_{\max}$) ja kõveraalse pindala ($AUC_{0...inf}$) väärtused 48% võrra (geomeetriline keskmine (CV %) 67,6 (40,0) vs. 130 (24,1) ng/ml) ja 36% võrra (geomeetriline keskmine (SD) 4540 (38,8) vs. 7090 (19,6) ng.h/ml) vastavalt täis kõhuga manustamisel (koos ligikaudu 400...500 kcal einega, millest 150 kcal rasva arvelt) võrreldes tühja kõhuga manustamisega. $T_{\max}$ toidu mõjul ei muutunud. Kliinilistes uuringutes puudusid kliiniliselt olulised efektiivsuse erinevused, kui baloksaviiri võeti kas koos toiduga või ilma.

Jaotumine

In vitro uuringus oli baloksaviiri seonduvus inimese seerumivalkudega (peamiselt albumiiniga) 92,9...93,9%. Baloksaviirmarboksiili ühekordse suukaudse manustamise järgselt on baloksaviiri näiv jaotusruumala terminaales eliminatsioonifaasis (V_z/F) europiidse rassi esindajatel 1180 l ja Jaapani uuritavatel 647 l. Populatsiooni FK näitajate hinnangulised väärtused olid 260 l näiva perifeerse jaotusruumala (V_p/F) puhul ning 489 l ja 735 l näiva tsentraalse jaotusruumala (V_c/F) puhul vastavalt asiaatidel ja mitteasiaatidel.

Biotransformatsioon

Baloksaviiri metabolism toimub peamiselt UGT1A3 vahendusel, mille käigus moodustub glükuroniid, ja vähemal määral CYP3A4 vahendusel, mille käigus moodustub sulfoksiid.

Ravimite koostoimeuuringud

In vitro ja *in vivo* ravimite koostoimete (*drug-drug interaction*, DDI) uuringute põhjal ei ole oodata CYP või UGT perekonna isoensüümide inhibeerimist ega CYP ensüümide olulist indutseerimist baloksaviirmarboksiili ja baloksaviiri toimetel.

In vitro transporterite uuringute ja *in vivo* DDI uuringute põhjal ei ole oodata olulisi farmakokineetilisi koostoimeid baloksaviirmarboksiili või baloksaviiri ning järgmiste transporterite substraatideks olevate ravimite vahel: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 või MATE2K.

Eritumine

Pärast [^{14}C]-märgistatud baloksaviirmarboksiili 40 mg suukaudse üksikannuse manustamist oli kogu radioaktiivsuse roojaga eritumise osakaal 80,1% manustatud annusest, ja uriiniga eritus 14,7% (baloksaviirina eritus uriini ja roojaga vastavalt 3,3% ja 48,7% manustatud annusest).

Eliminatsioon

Populatsiooni FK analüüsid hindasid baloksaviiri näiva suukaudse kliirensi (CL/F) väärtusteks 5,47 l/h ja 11,02 l/h vastavalt asiaatidel ja mitteasiaatidel.

Baloksaviirmarboksiili ühekordse suukaudse manustamise järgselt on baloksaviiri näiv terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2,z}$) europiidsest rassist täiskasvanutel, noorukitel ja lastel vastavalt 79,1, 50,3 ja 29,4 tundi. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal suurenesid baloksaviiri näiv suukaudne kliirens (CL/F) ja näiv jaotusruumala tsentraalses ruumis (V_c/F) koos erinevate eksponentidega kehakaaluga; seetõttu on poolväärtusaeg lühem väiksema kehakaaluga patsientidel (st lühem $t_{1/2}$ lastel võrreldes täiskasvanutega) (vt tabel 9 ja alalõik „Rass“ allpool).

Tabel 9. Baloksaviiri poolväärtusaeg vanuse ja rassi põhjal

	< 12-aastased		≥ 12-aastased	
	Mitteasiaadid	Asiaadid	Mitteasiaadid	Asiaadid
$t_{1/2}$ (h) Keskmine (SD)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast baloksaviirmarboksiili ühekordset suukaudset manustamist on baloksaviiri farmakokineetika annusevahemikus 6...80 mg lineaarne.

Patsientide erirühmad

Kehakaal

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on kehakaal baloksaviiri farmakokineetika oluline vanusest sõltumatu kaasmuutuja. Nii täiskasvanud patsientidel kui ka lastel põhinevad baloksaviirmarboksiili annustamissoovitused kehakaalul (vt lõik 4.2).

Sugu

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs ei tuvastanud sool kliiniliselt olulist mõju baloksaviiri farmakokineetikale. Soo alusel ei ole vaja annust kohandada.

Rass

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on rass lisaks kehakaalule baloksaviiri CL/F-i ja Vc/F-i vanusest sõltumatu kaasmuutuja, kuid rassi alusel ei ole siiski vaja baloksaviirmarboksiili annust kohandada.

Vanus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis kasutas kliinilistes uuringutes 1...85-aastastel isikutel täheldatud baloksaviiri plasmakontsentratsioone, ei tuvastatud vanuse olulist mõju baloksaviiri farmakokineetikale. Populatsiooni FK analüüsis, mis hõlmas 57 last vanuses alla 1 aasta, mõjutas vanus oluliselt baloksaviiri CL/F väärtuseid; hinnanguline küpsemise poolväärtusaeg oli 38,3 nädalat. Baloksaviirmarboksiili annust ei ole siiski vaja vanuse põhjal kohandada.

Lapsed

Baloksaviiri farmakokineetilised andmed koguti 3 nädala kuni < 12 aasta vanustelt patsientidelt. Kehakaalu järgi kohandatud annustamisskeemi (2 mg/kg kuni 20 kg ja 40 mg ≥ 20 kg puhul) kasutamisel saadakse sarnased baloksaviiri ekspositsiooni väärtused nagu baloksaviirmarboksiili terapeutiliste kehakaalu järgi kohandatud annuste manustamisel täiskasvanutele (40 mg täiskasvanud patsientidele kehakaaluga < 80 kg ja 80 mg täiskasvanud patsientidele kehakaaluga ≥ 80 kg) nii asiaatide kui mitteasiaatide populatsioonis (vt tabel 10).

Tabel 10. Baloksaviiri keskmised (5. kuni 95. protsentiil) farmakokineetilised parameetrid mitte-asiaatidest patsientidel vanuses 3 nädalat ja vanemad, kellele manustati ühekordne suukaudne baloksaviirmarboksiili annus

Vanuserühm	Annuse- rühm*	N	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
22...< 28 päeva	1 mg/kg* *	1	2640 [NA; NA]****	66,9 [NA; NA]	8,71 [NA; NA]	5 [NA; NA]	23,4 [NA; NA]
28 päeva...<3 kuud	1 mg/kg* *	8	2580 [864; 4880]	57,1 [37,1; 80,4]	9,53 [1,3; 20,3]	6,5 [2; 13]	25,2 [13; 32,8]
3 kuud...< 1 aasta	2 mg/kg	37	5670 [1800; 11 900]	144 [48,8; 294]	18,4 [4,43; 41,5]	5,09 [2; 13]	22,9 [15,5; 30,3]
1...< 2 aastat	2 mg/kg	8	3260 [1670; 5970]	95,5 [33,1; 215]	10,0 [2,02; 14,2]	3,56 [1,5; 7]	23 [11,6; 38,8]
2...< 12 aastat	2 mg/kg	32	4490 [765; 9070]	116 [21,4; 272]	15,0 [3,06; 32,2]	3,94 [1,5; 7,5]	24,2 [17,4; 35,3]
	40 mg	64	4650 [1770; 9130]	87,1 [31,1; 147]	19,1 [7,36; 39,2]	5,51 [2,5; 10,5]	33,8 [21,7; 52,4]
12...< 18 aastat	40 mg	44	3520 [1230; 7470]	52,7 [17,5; 94,3]	15,5 [5,76; 31,2]	4,32 [1,5; 7,5]	42,9 [32; 69]
	80 mg	13	6600 [2730; 11 600]	83,7 [43,9; 147]	29,6 [12,1; 51,7]	5,19 [1; 13]	50,7 [34,2; 64,5]
18-aastased ja vanemad	40 mg	310	3470 [1440; 6350]	47,4 [20,6; 86,2]	15,4 [6,36; 27,8]	4,67 [1,5; 10]	47,7 [31,2; 67,5]
	80 mg	338	5880 [2270; 11 200]	73,4 [27,5; 141]	26,2 [10,7; 49,4]	5,19 [2; 11]	52,8 [33,6; 76,2]

* Annuserühmad põhinevad kehakaalul: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg...< 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** Vanusekategoriates, kus puuduvad FK vaatlusandmed baloksaviirmarboksiili soovitatava annuse puhul, saab populatsiooni FK modelleerimise alusel prognoosida, et annusega 2 mg/kg saavutatakse 22 päeva kuni 3 kuu vanustel lastel samaväärne ekspositsioon nagu täiskasvanutel ja vanematel lastel.

***NA: andmed puuduvad

Baloksaviiri farmakokineetika alla 3 nädala vanustel lastel ei ole kindlaks tehtud.

Eakad

181-lt 65-aastaselt ja vanemalt patsiendilt kogutud farmakokineetilised andmed näitavad, et baloksaviiri ekspositsioon plasmas oli sarnane ≥ 12...64-aastastel patsientidel täheldatuga.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klassid A ja B) ei täheldatud baloksaviiri farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi normaalse maksafunktsiooniga tervete kontrollisikutega võrreldes.

Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole ravimi farmakokineetikat uuritud (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju baloksaviirmarboksiili või baloksaviiri farmakokineetikale ei ole uuritud. Neerukahjustus ei mõjuta eeldatavasti baloksaviirmarboksiili või baloksaviiri eritumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ägeda ja korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

PT ja APTT pikenemist täheldati rottidel ekspositsiooni väärtuste puhul, mis on vähemalt võrdsed inimestel täheldatava ekspositsiooniga $AUC_{0...24h}$ alusel erilistes katsetingimustes, st tühja kõhuga ja kui toit oli kas autoklaavitud või töödeldud kiirgusega, mille tulemuseks olid K-vitamiini sisalduse vähenemise/puudulikkuse seisundid. Neid toimeid ei täheldatud kuni 4-nädalase kestusega ahvide uuringutes suurima uuritud annuse puhul, mis on võrdne 8-kordse inimestel täheldatava ekspositsiooniga $AUC_{0...24h}$ alusel. Nende leidude kliinilist tähtsust loetakse väikeseks.

Baloksaviirmarboksiiliga ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud.

Eelravimit baloksaviirmarboksiili ja selle aktiivset vormi baloksaviiri ei loetud genotoksilisteks, sest need olid negatiivsed bakteriaalse pöördmutatsiooni testis ja mikrotuumade testis imetajarakkude kultuuris ning baloksaviirmarboksiil oli negatiivne ka *in vivo* näriliste mikrotuumade testis.

Baloksaviirmarboksiil ei mõjutanud fertiilsust, kui seda manustati suukaudselt isastele ja emastele rottidele annustes, millega saavutatav ekspositsioon on võrdne 5-kordse inimestel täheldatava ekspositsiooniga $AUC_{0...24h}$ alusel.

Baloksaviirmarboksiil ei põhjustanud rottidel ega küülikutel väärarenguid.

Suukaudse baloksaviirmarboksiili embrüo/loote arengu uuringus rottidel, kellele manustati 6.-st kuni 17. gestatsioonipäevani igapäevaseid annuseid, ei täheldatud emaslooma ega loote toksilisuse ilminguid kuni suurima uuritud annuseni, millega saavutatav ekspositsioon on võrdne 5-kordse inimestel täheldatava ekspositsiooniga $AUC_{0...24h}$ alusel.

Küülikutel oli annus, millega saavutatav ekspositsioon on võrdne 14-kordse inimestel täheldatava ekspositsiooniga $AUC_{0...24h}$ alusel maksimaalse inimestele soovitatava annuse manustamise järgselt, emasloomadele toksiline, põhjustades tiinuse katkemisi ja skeleti variatsiooni (kaelarioie) esinemissageduse olulist suurenemist loodel. Skeletivariatsioonid reabsorbeerusid külgnevate kaelalülide kasvuprotsessi käigus. Annus, millega saavutatav ekspositsioon on võrdne 6-kordse inimestel täheldatava ekspositsiooniga $AUC_{0...24h}$ alusel, küülikutel kõrvaltoimeid ei põhjustanud.

Pre- ja postnataalne uuring rottidel ei näidanud baloksaviirmarboksiiliga seotud ebasoodsaid leide emasloomadel ja poegadel kuni suurima uuritud annuseni, millega saavutatav ekspositsioon on võrdne 5-kordse inimestel täheldatava ekspositsiooniga $AUC_{0...24h}$ alusel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
Hüpromelloos (E464)
Maltitool (E965)
Mannitool (E421)
Povidoon (K25) (E1201)
Naatriumkloriid
Maasika lõhna- ja maitseaine (sh propüleenglükool)
Sukraloos (E955)
Talk (E553b)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist kasutada ära 10 tunni jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Enne manustamiskõlblikuks muutmist: see ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Võltsimis- ja lastekindla keeratava korgiga III tüüpi merevaikkollane klaaspudel.

Igas karbis on: 1 pudel, 1 sissesurutav pudeliadapter, 1 mõõtetops, 3 ml oranži kolviga suusüstal ja 10 ml läbipaistva kolviga suusüstal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pudelit ei tohi loksutada.

Vältida kokkupuudet nahaga.

Soovitav on, et tervishoiutöötaja muudab enne ravimi väljastamist Xofluza suukaudse suspensiooni graanulid manustamiskõlblikuks. Vajadusel võib suukaudse suspensiooni valmistada ka patsient või hooldaja. Tervishoiutöötaja peab isikut või hooldajat nõustama selle osas, kuidas suspensiooni manustamiskõlblikuks muuta, ja peab neile soovitama, et nad loeksid enne valmistamist ja manustamist läbi kasutusjuhendi.

Xofluza suukaudse suspensiooni graanulid tuleb manustada kohe või 10 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist. Kui suspensiooni ei kasutata 10 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist, tuleb see minema visata.

Suukaudse suspensiooni valmistamine

- 1 Koputage õrnalt vastu pudeli põhja, et graanulid lahti tuleksid.
- 2 Lisage graanulitele mõõtetopsiga välja mõõdetud 20 ml joogivett.

- 3 Ärge loksutage pudelit.
- 4 Keerutage suspensiooni õrnalt, et kindlustada graanulite ühtlane veega segunemine.
- 5 Kirjutage pudeli sildile „Visata ära pärast“ kellaaeg (10 tundi alates manustamiskõlblikuks muutmisest).
- 6 Tähistage suukaudse suspensiooni (2 mg/ml) pudelist eemaldatav kogus, mis põhineb kehakaalul (vt tabel 1).

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist näeb suspensioon välja läbipaistmatu hallikasvalge, valge kuni helekollane.

Üksikasjaliku teabe Xofluza suukaudse suspensiooni graanulite manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise kohta leiate karbis olevast kasutusjuhendist.

Enteraalse toitesondi suuruse ja mõõtmete osas tutvuge tootja juhistega.

Enteraalse toitesondi kaudu manustamiseks tõmmake suspensioon enteralse toitmise süstlasse. Enne ja pärast enteraalset manustamist loputage 1 ml veega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1500/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 7. jaanuar 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xofluza 10 mg graanulid kotikeses
Xofluza 30 mg graanulid kotikeses
Xofluza 40 mg graanulid kotikeses

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Xofluza 10 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 500 mg graanuleid, mis vastab 10 mg baloksaviirmarboxiilile (*Baloxavirum marboxilum*).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks 10 mg kotike sisaldab vähem kui 1 mmol (23,0 mg) naatriumi ja 175 mg maltitooli.

Xofluza 30 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 1500 mg graanuleid, mis vastab 30 mg baloksaviirmarboxiilile (*Baloxavirum marboxilum*).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks 30 mg kotike sisaldab vähem kui 1 mmol (23,0 mg) naatriumi ja 525 mg maltitooli.

Xofluza 40 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 2000 mg graanuleid, mis vastab 40 mg baloksaviirmarboxiilile (*Baloxavirum marboxilum*).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks 40 mg kotike sisaldab 1,03 mmol (ehk 23,6 mg) naatriumi ja 700 mg maltitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Graanulid kotikeses.
Valged kuni helekollased graanulid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gripi ravi

Xofluza on näidustatud tüsistumata gripi raviks patsientidele alates 3 nädala vanusest.

Kokkupuutejärgne gripi profülaktika

Xofluza on näidustatud kokkupuutejärgseks gripi profülaktikaks isikutele alates 3 nädala vanusest.

Xofluzat peab kasutama vastavalt ametlikele soovitudele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Gripi ravi

Baloksaviirmarboksiili üksikannus tuleb võtta esimesel võimalusel 48 tunni jooksul pärast sümptomi(te) ilmnemist.

Kokkupuutejärgne gripi profülaktika

Baloksaviirmarboksiili üksikannus tuleb võtta esimesel võimalusel 48 tunni jooksul pärast lähikokkupuudet isikuga, kellel on teadaolev gripp või gripi kahtlus (vt lõik 5.1).

Täiskasvanud, noorukid, lapsed ja väikelapsed (alates 3 nädala vanusest)

Baloksaviirmarboksiili soovitatav suukaudne üksikannus määratakse kehakaalu alusel (vt tabel 1).

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed kehakaaluga ≥ 20 kg, kes on võimelised tablette neelama, võivad selle asemel saada ravi Xofluza tablettidega annuses 40 mg või 80 mg sõltuvalt patsiendi kehakaalust. Annuste kohta lugeda Xofluza tablettide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Tabel 1. Baloksaviirmarboksiili annustamine patsiendi kehakaalu alusel (alates 3 nädala vanusest)

Kehakaal (kg)	Baloksaviirmarboksiili soovitatav kehakaalu vahemikel põhinev^a üksikannus
< 9 kg	2 mg/kg ^b
≥ 9 kg kuni < 15 kg	20 mg ^c
≥ 15 kg kuni < 20 kg	30 mg
≥ 20 kg kuni < 80 kg	40 mg
≥ 80 kg	80 mg ^d

^a Kehakaalu vahemikel põhinev annustamine patsientidel kehakaaluga ≥ 9 kg. Kehakaalul põhinev annustamine patsientidel kehakaaluga < 9 kg.

^b Suspensiooni (2 mg/ml) peab valmistama ja manustama tervishoiutöötaja. 2 mg/kg annuse jaoks on vaja 40 mg kotikest. Suspensiooni tuleb manustada 1 ml (kehakaalu) kg kohta, nt 8 kg kaaluv laps peab saama 8 ml suspensiooni.

^c Annuse jaoks on vaja 2x Xofluza 10 mg graanuleid kotikeses.

^d Annuse jaoks on vaja 2x Xofluza 40 mg graanuleid kotikeses.

Puuduvad kliinilised andmed baloksaviirmarboksiili korduva annuse kasutamise kohta tüsistumata gripi raviks või kokkupuutejärgseks profülaktikaks ühelgi gripihooajal.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A või B) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel ei ole baloksaviirmarboksiili ohutus ja efektiivsus tõestatud.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Baloksaviirmarboksiili ohutus ja efektiivsus enneaegsetel vastsündinutel ja lastel vanuses alla 3 nädala ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne või enteraalne.

Xofluzat võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Graanuleid ja joogiveega segatud graanuleid ei tohi toiduga segada. Mis tahes segamine, mis ei vasta soovitudele, on tervishoiutöötaja või kasutaja vastutusel.

Xofluzat ei tohi võtta koos preparaatidega, mis sisaldavad polüvalentseid katioone, nagu lahtistid, antatsiidid või rauda, tsinki, seleeni, kaltsiumi või magneesiumi sisaldavad suukaudsed toidulisandid (vt lõik 4.5).

Xofluza graanulite manustamiseks ettevalmistamise juhised vt lõik 6.6.

Soovitava annuse saab manustada enteralse toitesondi kaudu. Xofluza manustamisel sondi kaudu tuleb sondi veega loputada enne ja pärast manustamist. Järgige ravimi manustamisel toitesondi tootja juhiseid, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Naatrium

10 mg ja 30 mg graanulid kotikeses sisaldavad vähem kui 23 mg naatriumi ühes kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

40 mg graanulid kotikeses sisaldavad 23,6 mg naatriumi ühes kotikeses, mis on võrdne 1,2%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Maltitool

Ravim sisaldab 175 mg, 525 mg ja 700 mg maltitooli vastavalt 10 mg, 30 mg ja 40 mg kotikeses olevates graanulites. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime baloksaviirmarboksiilile või selle aktiivsele metaboliidile baloksaviirile

Preparaadid, mis sisaldavad polüvalentseid katioone, võivad vähendada baloksaviiri plasmakontsentratsiooni. Xofluzat ei tohi võtta koos preparaatidega, mis sisaldavad polüvalentseid katioone, nagu lahtistid, antatsiidid või rauda, tsinki, seleeni, kaltsiumi või magneesiumi sisaldavad suukaudsed toidulisandid.

Immuunvastus gripiviirusele

Gripivaktsiinide ja baloksaviirmarboksiili koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Loomulikult teel omandatud gripi uuringutes ei mõjutanud Xofluza humoraalset antikeha vastust gripiinfektsioonile.

Lapsed

Koostoitmete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Baloksaviirmarboksiili kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida Xofluza kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas baloksaviirmarboksiil või baloksaviir eritub rinnapiima. Baloksaviirmarboksiil ja selle metaboliidid erituvad lakteerivate rottide piima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või Xofluzaga ravi katkestamine/vältimine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Baloksaviirmarboksiiliga läbi viidud loomkatsetes ei täheldatud mõju emas- või isasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Xofluza ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Turuletulekujärgselt on täheldatud ülitundlikkusreaktsioone, mis hõlmavad teateid anafülaksiast/anafülaktilistest reaktsioonidest ja ülitundlikkusreaktsioonide kergematest vormidest, sh urtikaariast ja angioödeemist. Kliinilistes uuringutes on nendest kõrvaltoimetest täheldatud ainult urtikaariat, mille hinnanguline esinemissageduse kategooria on „aeg-ajalt“.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgmised kõrvaltoimed on kindlaks tehtud baloksaviirmarboksiili turuletulekujärgsel kasutamisel (tabel 2) spontaansete teatiste ja mittesekkuvate uuringuprogrammide käigus täheldatud juhtude põhjal. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi ning iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria põhineb järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Turuletulekujärgse kasutamise käigus täheldatud kõrvaltoimed täiskasvanutel, noorukitel ja lastel

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime (eelistermin, MedDRA)	Esinemissagedus
Immuunsüsteemi häired	Anafülaksia	Teadmata
	Anafülaktilised reaktsioonid	Teadmata
	Ülitundlikkus	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Urtikaaria*	Aeg-ajalt
	Angioödeem	Teadmata

* Urtikaaria esinemissagedus põhineb täiskasvanute ja noorukite kliiniliste uuringute andmetel. Teistest eespool loetletud eelisterminitest kliinilistes uuringutes ei teatatud.

Lapsed

Baloksaviirmarboksiili ohutusprofiil lastel (vanuses 3 nädalat kuni < 12 aastat) tehti kindlaks ravimiuuringutes ja kokkupuutejärgse profülaktika uuringutes ning 5-aastaste ja vanemate laste gripi koduse leviku uuringus kogutud andmete põhjal. Tabelis 3 on toodud kliinilistes uuringutes tuvastatud kõrvaltoimed.

Turuletulekujärgselt on laste vanuserühmas teatatud anafülaktilisest reaktsioonist, anafülaksiast, urtikaariast ja angioödeemist (näo, silmalaugude ja huulte turse) (vt tabel 2).

Tabel 3. Kõrvaltoimed lastel kliinilistes uuringutes

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime (eelistermin, MedDRA)	Esinemissagedus
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Sage
	Oksendamine	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Sage

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on saadud baloksaviirmarboksiili üleannustamise teateid. Enamikel üleannustamise juhtudel kõrvaltoimetest ei teatatud. Puuduvad piisavad andmed, et kindlaks teha, milliseid sümptomeid võib üleannustamise tagajärjel oodata.

Ravi

Xofluzal teadaolevat spetsiifilist antidooti ei ole. Üleannustamise korral tuleb vastavalt patsiendil esinevatele nähtudele ja sümptomitele alustada standardset toetavat ravi.

Suure seerumivalkudega seonduvuse tõttu ei ole baloksaviir tõenäoliselt olulisel määral dialüüsi teel eemaldatav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, teised viirusvastased ained. ATC-kood: J05AX25.

Toimemehhanism

Baloksaviirmarboksiil on eelravim, mis muudetakse hüdroolüüsi teel baloksaviiriks, gripivastase toimega aktiivseks vormiks. Baloksaviir toimib kapsiidist sõltuvale endonukleasile (*cap-dependent endonuclease*, CEN), mis on gripiviiruse spetsiifiline ensüüm viiruse RNA polümeraasikompleksi polümeraasi happelises (PA) alaüksuses, inhibeerides gripiviiruse genoomide transkriptsiooni ja selle tulemusena gripiviiruse replikatsiooni.

In vitro aktiivsus

Ensüüminhibitsiooni analüüsis oli baloksaviiri 50% inhibeeriv kontsentratsioon (IC_{50}) A-gripiviiruste puhul 1,4...3,1 nmol/l ja B-gripiviiruste puhul 4,5...8,9 nmol/l.

MDCK (*Madin Darby Canine Kidney*) rakukultuuri analüüsis oli baloksaviiri 50% efektiivse kontsentratsiooni (EC_{50}) väärtuste mediaan alatüüp A/H1N1 tüvede puhul 0,73 nmol/l ($n=31$; vahemik: 0,20...1,85 nmol/l), alatüüp A/H3N2 tüvede puhul 0,83 nmol/l ($n=33$; vahemik: 0,35...2,63 nmol/l) ja B-tüüpi tüvede puhul 5,97 nmol/l ($n=30$; vahemik: 2,67...14,23 nmol/l).

MDCK-rakkudel põhineva viiruse tiitri vähenemise analüüsis jäid baloksaviiri 90% efektiivse kontsentratsiooni (EC_{90}) väärtused viiruse alatüübi A/H1N1 ja A/H3N2 puhul vahemikku 0,46...0,98 nmol/l, linnugripi viiruse alatüübi A/H5N1 ja A/H7N9 puhul vahemikku 0,80...3,16 nmol/l ning B-tüüpi viiruste puhul vahemikku 2,21...6,48 nmol/l.

Resistentsus

In vitro või kliinilistes uuringutes selekteerunud PA/I38T/F/M/N/S mutatsioonidega või PA/T20K mutatsiooniga viiruste tundlikkus baloksaviiri suhtes on vähenenud. PA/I38T/F/M/N/S mutatsioonid viisid EC_{50} väärtuste suurenemiseni: need jäid A-gripiviiruste puhul vahemikku 11...57 korda ja B-gripiviiruste puhul vahemikku 2...8 korda. PA/T20K mutatsioon viis EC_{50} väärtuse 7-kordse suurenemiseni B-gripiviiruse puhul.

Neljas tüsistumata gripi ravi III faasi uuringus ja gripi koduse leviku IIb faasi uuringus ei tuvastatud ravieelsetel isolaatidel resistentsust baloksaviiri suhtes. Kahes täiskasvanute ja noorukite baloksaviirmarboksiili ravi uuringus tuvastati ravist tingitud mutatsioonid PA/I38T/M/N 36-l baloksaviirmarboksiiliga ravitud patsiendil 370-st (9,7%) ja 15 patsiendil 290-st (5,2%), kuid neid ei tuvastatud ühelgi platseebot saanud patsiendil.

Lastel vanuses 1 kuni alla 12 aasta läbi viidud III faasi uuringus (Ministone-2 (CP40563)) tuvastati ravist tingitud mutatsioonid PA/I38T/M/S 11-l grippi nakatunud isikul 57-st (19,3%) baloksaviirmarboksiili ravirühmas.

Alla 1-aastastel lastel läbi viidud III faasi uuringus (Ministone-1 (CP40559)) tuvastati PA/I38T ja PA/T20K kahel baloksaviirmarboksiiliga ravitud grippi nakatunud isikul 13-st (15,4%).

Kokkupuutejärgse profülaktika III faasi uuringus (Blockstone (1719T0834)) tuvastati PA/I38T/M 10-l baloksaviirmarboksiiliga ravitud isikul 374-st (2,7%). PA/I38T asendusi ei tuvastatud platseebot saanud isikutel, erandiks olid 2 isikut, kes said baloksaviirmarboksiili päästeravimina.

Gripi koduse leviku IIb faasi uuringus tuvastati baloksaviirmarboksiili rühmas ravist tingitud mutatsioonid PA/I38M/N/T 15-l grippiinfektsiooniga inekspatsiendil 208-st (7,2%).

Baloksaviir toimib *in vitro* neuraminidaasi inhibiitorite suhtes resistentseteks loetud gripiviiruste, sh järgmiste mutatsioonidega tüvede vastu: H274Y A/H1N1 puhul, E119V ja R292K A/H3N2 puhul, R152K ja D198E B-tüüpi viiruse puhul, H274Y A/H5N1 puhul ja R292K A/H7N9 puhul.

Kliinilised uuringud

Tüsistumata gripi ravi

Täiskasvanud ja noorukid

Capstone 1 (1601T0831) oli III faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline Jaapanis ja USAs läbi viidud uuring, mis hindas baloksaviirmarboksiili tablettide suukaudse üksikannuse efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo ja oseltamiviiriga tüsistumata gripiga tervetel täiskasvanutel ja noorukitel (vanuses ≥ 12 aastat kuni ≤ 64 aastat). Patsiendid randomiseeriti saama baloksaviirmarboksiili ($40 < \text{kg}$ kaaluvad patsiendid said 40 mg ja ≥ 80 kg kaaluvad patsiendid 80 mg), oseltamiviiri 75 mg kaks korda ööpäevas 5 päeva jooksul (ainult juhul kui vanus oli ≥ 20 aastat) või platseebot. Annus manustati 48 tunni jooksul pärast sümptomite ilmnemist.

Põhjapoolkera gripihooajal 2016...2017 kaasati uuringusse kokku 1436 patsienti (kellest 118 olid vanuses ≥ 12 aastat kuni ≤ 17 aastat). Selles uuringus oli domineeriv gripiviiruse tüve alatüüp A/H3 (84,8...88,1%), millele järgnesid B-tüüp (8,3...9,0%) ja alatüüp A/H1N1pdm (0,5...3,0%). Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli aeg sümptomite (köha, kurguvalu, peavalu, ninakinnisus, palavikutunne või külmavärinad, lihase- või liigesevalu ja väsimus) taandumiseni (*time to alleviation of symptoms*, TTAS). Baloksaviirmarboksiil kutsus esile TTAS-i statistiliselt olulise vähenemise võrreldes platseeboga (tabel 4).

Tabel 4. Capstone 1: aeg sümptomite taandumiseni (baloksaviirmarboksiil vs. platseebo), ITTI populatsioon*

Aeg sümptomite taandumiseni (mediaan [tunnid])			
Baloksaviirmarboksiil 40/80 mg (95% CI) N = 455	Platseebo (95% CI) N = 230	Erinevus baloksaviirmarboksiili ja platseebo vahel (erinevuse 95% CI)	P-väärtus
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

CI: usaldusvahemik

* ITTI: ravikavatsuslik infitseeritud populatsioon hõlmas patsiente, kes said uuringuravimit ja kellel oli gripi diagnoos kinnitatud. Gripi diagnoosi kinnitus põhines 1. päeva RT-PCR-i uuringutulemustel.

Baloksaviirmarboksiili rühma võrdlemisel oseltamiviiri rühmaga ei täheldatud TTAS-i statistiliselt olulist erinevust (vastavalt 53,5 tundi vs. 53,8 tundi).

TTAS-i mediaan (95% CI) oli baloksaviirmarboksiili ja platseebo rühmades vastavalt 49,3 (44,0; 53,1) ja 82,1 (69,5; 92,9) tundi patsientidel, kelle sümptomid olid kestnud > 0 kuni ≤ 24 tundi, ning 66,2 (54,4; 74,7) ja 79,4 (69,0; 91,1) tundi patsientidel, kelle sümptomid olid kestnud > 24 kuni ≤ 48 tundi.

Palaviku taandumiseni kulunud aja mediaan oli baloksaviirmarboksiiliga ravitud patsientidel 24,5 tundi (95% CI: 22,6; 26,6) ja platseebot saanud patsientidel 42,0 tundi (95% CI: 37,4; 44,6). Baloksaviirmarboksiili ja oseltamiviiri rühma vahel ei täheldatud palaviku kestuse erinevust.

Capstone 2 (1602T0832) oli III faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline uuring, mis hindas baloksaviirmarboksiili tablettide suukaudse üksikannuse efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo ja oseltamiviiriga tüsistumata gripiga täiskasvanutel ja noorukitel (alates 12 aasta vanusest), kellel oli vähemalt üks individuaalne eelsoodustav tegur tüsistuste tekkeks. Patsiendid randomiseeriti saama baloksaviirmarboksiili ühekordset suukaudset annust (vastavalt kehakaalule, nagu uuringus

Capstone 1), 75 mg oseltamiviiri kaks korda ööpäevas 5 päeva jooksul või platseebot. Annus manustati 48 tunni jooksul pärast sümptomite ilmnemist.

Kokku 2184 patsiendist 59 olid ≥ 12 - kuni ≤ 17 -aastased, 446 olid ≥ 65 - kuni ≤ 74 -aastased, 142 olid ≥ 75 - kuni ≤ 84 -aastased ja 14 olid ≥ 85 -aastased. Selles uuringus olid domineerivad gripiviirused alatüüp A/H3 (46,9...48,8%) ja B-griip (38,3...43,5%). Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli aeg gripi sümptomite (köha, kurguvalu, peavalu, ninakinnisus, palavikutunne või külmavärinad, lihase- või liigesevalu ja väsimus) paranemiseni (*time to improvement of symptoms*, TTIS). Baloksaviirmarboksiil kutsus esile TTIS-i statistiliselt olulise vähenemise võrreldes platseeboga (tabel 5).

Tabel 5. Capstone 2: aeg gripi sümptomite paranemiseni (baloksaviirmarboksiil vs. platseebo), ITTI populatsioon

Aeg gripi sümptomite paranemiseni (mediaan [tunnid])			
Baloksaviirmarboksiil 40/80 mg (95% CI) N=385	Platseebo (95% CI) N=385	Erinevus baloksaviirmarboksiili ja platseebo vahel (erinevuse 95% CI)	P-väärtus
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Baloksaviirmarboksiili rühma võrdlemisel oseltamiviiri rühmaga ei täheldatud TTIS-i statistiliselt olulist erinevust (vastavalt 73,2 tundi vs. 81,0 tundi).

TTIS-i mediaan (95% CI) oli baloksaviirmarboksiili ja platseebo rühmades vastavalt 68,6 (62,4; 78,8) ja 99,1 (79,1; 112,6) tundi patsientidel, kelle sümptomid olid kestnud > 0 kuni ≤ 24 tundi, ning 79,4 (67,9; 96,3) ja 106,7 (92,7; 125,4) tundi patsientidel, kelle sümptomid olid kestnud > 24 kuni ≤ 48 tundi.

A/H3-tüüpi viirusega nakatunud patsientidel oli TTIS-i mediaan baloksaviirmarboksiili rühmas lühem kui platseeborühmas, kuid seda ei võrreldud oseltamiviiri rühmaga (vt tabel 6). B-tüüpi viirusega nakatunud patsientide alamrühmas oli TTIS-i mediaan lühem baloksaviirmarboksiili rühmas võrreldes nii platseeborühma kui ka oseltamiviiri rühmaga (vt tabel 6).

Tabel 6. Aeg sümptomite paranemiseni gripiviiruse alatüübi järgi, ITTI populatsioon

Sümptomite paranemiseni kulunud aeg (tunnid) mediaan [95% CI]			
Viirus	Baloksaviirmarboksiil	Platseebo	Oseltamiviir
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

Palaviku taandumiseni kulunud aja mediaan oli baloksaviirmarboksiili rühmas 30,8 tundi (95% CI: 28,2; 35,4) ja platseeborühmas 50,7 tundi (95% CI: 44,6; 58,8). Baloksaviirmarboksiili ja oseltamiviiri rühma vahel selge erinevus puudus.

Gripiga seotud tüsistuste (surm, hospitaliseerimine, sinusiit, keskkõrvapõletik, bronhiit ja/või pneumoonia) üldine esinemissagedus oli baloksaviirmarboksiili rühmas 2,8% (11 patsienti 388-st), võrdluseks platseeborühmas 10,4% (40 patsienti 386-st). Baloksaviirmarboksiili rühmas täheldatud gripiga seotud tüsistuste väiksem üldine esinemissagedus võrreldes platseeborühmaga oli peamiselt tingitud bronhiidi (vastavalt 1,8% vs. 6,0%) ja sinusiidi (vastavalt 0,3% vs. 2,1%) väiksemast esinemissagedusest.

Lapsed (vanuses 1 kuni < 12 aastat)

Ministone-2 (CP40563) oli randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline aktiivkontrolliga uuring, mis oli kavandatud hindama baloksaviirmarboksiili suukaudse suspensiooni graanulite suukaudse üksikannuse ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat võrreldes oseltamiviiriga gripisarnaste sümptomitega muidu tervetel lastel (vanuses 1 kuni < 12 aastat).

Kokku 173 patsienti randomiseeriti vahekorras 2 : 1 saama baloksaviirmarboksiili kehakaalul põhinevat suukaudset üksikannust (2 mg/kg patsientidele kehakaaluga alla 20 kg või 40 mg patsientidele kehakaaluga $\geq$ 20 kg) või oseltamiviiri (kehakaalul põhinevat annust) 5 päeva jooksul. Patsiendid võisid vajadusel saada paratsetamooli. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel esinesid tüsistuste teket soodustavad tegurid (14% (25/173)). Selles uuringus domineeriv gripiviiruse tüvi oli alatüüp A/H3. Esmane eesmärk oli hinnata baloksaviirmarboksiili üksikannuse ohutust võrreldes 5 päeva jooksul kaks korda ööpäevas manustatud oseltamiviiriga. Teisene eesmärk oli võrrelda baloksaviirmarboksiili ja oseltamiviiri efektiivsust efektiivsuse tulemusnäitajate, sealhulgas gripinähtude ja sümptomite (köha ja ninasümptomid, aeg normaalse tervise ja aktiivsuse taastumiseni ning palaviku kestus) taandumiseni kulunud aja põhjal.

Aeg gripinähtude ja sümptomite taandumiseni oli võrreldav baloksaviirmarboksiili rühmas (mediaan 138,1 tundi [95% CI: 116,6; 163,2]) ja oseltamiviiri rühmas (mediaan 150 tundi [95% CI: 115,0; 165,7]) (vt tabel 7).

Tabel 7. Aeg gripinähtude ja sümptomite taandumiseni, ITTI populatsioon

Aeg sümptomite taandumiseni (mediaan [tunnid])	
Baloksaviirmarboksiil (95% CI) N = 80	Oseltamiviir (95% CI) N = 43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Palaviku kestuse mediaan oli võrreldav baloksaviirmarboksiili rühmas (41,2 tundi [95% CI: 24,5; 45,7]) ja oseltamiviiri rühmas (46,8 tundi [95% CI: 30,0; 53,5]).

Gripiga seotud tüsistuste (surm, hospitaliseerimine, pneumoonia, bronhiit, sinusiit, keskkõrvapõletik, entsefaliit/entsefalopaatia, febrilised krampid, müosiit) üldine esinemissagedus oli baloksaviirmarboksiili rühmas 7,4% (6 patsienti 81-st) ja oseltamiviiri rühmas 7% (3 patsienti 43-st). Keskkõrvapõletiku esinemissagedus baloksaviirmarboksiili rühmas oli 3,7% (3 patsienti 81-st) ja oseltamiviiri rühmas 4,7% (2 patsienti 43-st). Sinusiit, pneumoonia ja bronhiit tekkisid igauks ühel patsiendil baloksaviirmarboksiili rühmas ja febrilised krampid tekkisid ühel patsiendil oseltamiviiri rühmas.

Lapsed (vanuses alla 1 aasta)

Ministone-1 (CP40559) oli mitmekeskuseline ühe rühmaga avatud uuring, mis hindas Xofluza suukaudse üksikannuse ohutust, farmakokineetikat ja efektiivsust gripisarnaste sümptomitega lastel (vanuses alla 1 aasta). Noorim uuringusse kaasatud patsient oli 3 nädala vanune. Alla 1-aastaste laste puhul põhines efektiivsuse ekstrapoleerimine täiskasvanute ja vanemate laste ekspositsioonide sobitamisel.

Kokku 48 patsienti said baloksaviirmarboksiili suukaudse üksikannuse kehakaalu ja vanuse põhjal (2 mg/kg patsientidele alates 3 kuu vanusest (N = 39), 1 mg/kg alates 4 nädala kuni alla 3 kuu vanustele patsientidele (N = 8) ja 1 mg/kg alla 4 nädala vanustele patsientidele (N = 1)). Selles uuringus domineeriv gripiviiruse tüvi oli alatüüp A/H3. Esmane eesmärk oli hinnata baloksaviirmarboksiili suukaudse üksikannuse ohutust ja FK. Teisene eesmärk oli hinnata baloksaviirmarboksiili efektiivsust efektiivsuse tulemusnäitajate, sealhulgas gripinähtude ja sümptomite taandumiseni kulunud aja põhjal (köha ja ninasümptomid, aeg normaalse tervise ja

aktiivsuse taastumiseni ning palaviku kestus). Uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud.

Kokkupuutejärgne gripi profülaktika

Blockstone (1719T0834) oli III faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline Jaapanis läbi viidud uuring 749 patsiendil, mis hindas baloksaviirmarboksiili tablettide või graanulite suukaudse üksikannuse efektiivsust ja ohutust võrreldes platseeboga kokkupuutejärgse gripi profülaktika puhul. Uuritavad elasid samas leibkonnas grippi haigestunud indekspatientidega.

Uuringus osales 607 uuritavat alates 12 aasta vanusest ja 142 uuritavat vanuses 1 kuni < 12 aastat, kes said kas baloksaviirmarboksiili vastavalt kehakaalule (nagu raviuuringutes) või platseebot. Enamik uuritavaid (73,0%) kaasati uuringusse 24 tunni jooksul pärast sümptomite avaldumist indekspatientide rühmas. Indekspatientide domineerivad gripiviiruse tüved olid alatüübid A/H3 (48,6%) ja A/H1N1pdm (47,5%), millele järgnes B-griip (0,7%).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli leibkonna liikmete osakaal, kes nakatusid gripiviirusega ning kellel tekkis palavik ja vähemalt üks respiratoorne sümptom ajavahemikus 1. päevast kuni 10. päevani.

Laboratoorselt kinnitatud ja kliiniliselt väljendunud gripiga isikute osakaal vähenes statistiliselt olulisel määral 13,6%-lt platseeborühmas kuni 1,9%-ni baloksaviirmarboksiili rühmas (vt tabel 8).

Tabel 8. Gripiviiruse, palaviku ja vähemalt ühe respiratoorse sümptomiga isikute osakaal (baloksaviir vs. platseebo)

Gripiviiruse, palaviku ja vähemalt ühe respiratoorse sümptomiga isikute osakaal (%) mITT* populatsioonis			
Baloksaviirmarboksiil (95% CI)	Platseebo (95% CI)	Kohandatud riskide suhe (95% CI)	P-väärtus
N = 374 1,9 (0,8; 3,8)	N = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Gripiviiruse, palaviku ja vähemalt ühe respiratoorse sümptomiga ≥ 12-aastaste isikute osakaal (%)			
N = 303 1,3 (0,4; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Gripiviiruse, palaviku ja vähemalt ühe respiratoorse sümptomiga 1 kuni < 12-aastaste isikute osakaal (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: modifitseeritud ravikavatsuslik. mITT populatsioon hõlmas kõiki randomiseeritud isikuid, kes said uuringuravimit ja kelle puhul olid kättesaadavad uuringuaegsed efektiivsusandmed gripiinfektsiooniga leibkonnaliikmetest indekspatientide kohta. mITT-populatsiooni analüüsi pärast randomiseerimist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist muudetakse baloksaviirmarboksiil ulatuslikult aktiivseks metaboliidiks baloksaviiriks. Baloksaviirmarboksiili plasmakontsentratsioon on väga väike või allpool määramispiiri (< 0,100 ng/ml).

Baloksaviiri farmakokineetilisi (FK) näitajaid on iseloomustatud tervetel täiskasvanud isikutel ja gripisarnaste sümptomitega patsientidel. Baloksaviiri farmakokineetikat iseloomustas kõige paremini populatsiooni FK mudel kahekambrilise dispositsioonimudeli esmaste imendumise ja eliminatsiooni

protsessidega, sealhulgas sigmoidaalne $E_{\max}$ -mudel, määramaks kliirensi küpsemist imikute vanuse suurenedes. Kehakaalul ja rassist leiti olevat oluline mõju FK-le.

Pärast baloksaviirmarboksiili ühekordset manustamist terapeutilistes annustes olid täiskasvanutel baloksaviiri hinnangulised keskmised $AUC_{0...inf}$ väärtused 9580 ja 4750 ng.h/ml ning hinnangulised keskmised $C_{\max}$ väärtused 95,2 ja 62,4 ng/ml vastavalt asiaatidel ja mitteasiaatidel.

Pärast baloksaviirmarboksiili 80 mg üksikannuse suukaudset manustamist tühja kõhuga on maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg ($T_{\max}$) ligikaudu 4 tundi. Baloksaviirmarboksiili suukaudse manustamise järgset baloksaviiri absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks tehtud.

Toidu mõju

Toidu mõju uuringus pärast baloksaviirmarboksiili manustamist annuses 40 mg tervetele vabatahtlikele vähenesid baloksaviiri maksimaalse plasmakontsentratsiooni ($C_{\max}$) ja kõveraalse pindala ($AUC_{0...inf}$) väärtused 48% võrra (geomeetriline keskmine (CV %) 67,6 (40,0) vs. 130 (24,1) ng/ml) ja 36% võrra (geomeetriline keskmine (SD) 4540 (38,8) vs. 7090 (19,6) ng.h/ml) vastavalt täis kõhuga manustamisel (koos ligikaudu 400...500 kcal einega, millest 150 kcal rasva arvelt) võrreldes tühja kõhuga manustamisega. $T_{\max}$ toidu mõjul ei muutunud. Kliinilistes uuringutes puudusid kliiniliselt olulised efektiivsuse erinevused, kui baloksaviiri võeti kas koos toiduga või ilma.

Jaotumine

In vitro uuringus oli baloksaviiri seonduvus inimese seerumivalkudega (peamiselt albumiiniga) 92,9...93,9%. Baloksaviirmarboksiili ühekordse suukaudse manustamise järgselt on baloksaviiri näiv jaotusruumala terminaaelses eliminatsioonifaasis (V_z/F) euroopiidse rassi esindajatel 1180 l ja Jaapani uuritavatel 647 l. Populatsiooni FK näitajate hinnangulised väärtused olid 260 l näiva perifeerse jaotusruumala (V_p/F) puhul ning 489 l ja 735 l näiva tsentraalse jaotusruumala (V_c/F) puhul vastavalt asiaatidel ja mitteasiaatidel.

Biotransformatsioon

Baloksaviiri metabolism toimub peamiselt UGT1A3 vahendusel, mille käigus moodustub glükuroniid, ja vähemal määral CYP3A4 vahendusel, mille käigus moodustub sulfoksiid.

Ravimite koostoimeuuringud

In vitro ja *in vivo* ravimite koostoimete (*drug-drug interaction*, DDI) uuringute põhjal ei ole oodata CYP või UGT perekonna isoensüümide inhibeerimist ega CYP ensüümide olulist indutseerimist baloksaviirmarboksiili ja baloksaviiri toimet.

In vitro transporterite uuringute ja *in vivo* DDI uuringute põhjal ei ole oodata olulisi farmakokineetilisi koostoimeid baloksaviirmarboksiili või baloksaviiri ning järgmiste transporterite substraatideks olevate ravimite vahel: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 või MATE2K.

Eritumine

Pärast [^{14}C]-märgistatud baloksaviirmarboksiili 40 mg suukaudse üksikannuse manustamist oli kogu radioaktiivsuse roojaga eritumise osakaal 80,1% manustatud annusest, ja uriiniga eritus 14,7% (baloksaviirina eritus uriini ja roojaga vastavalt 3,3% ja 48,7% manustatud annusest).

Eliminatsioon

Populatsiooni FK analüüsid hindasid baloksaviiri näiva plasma kliirensi (CL/F) väärtusteks 5,47 l/h ja 11,02 l/h vastavalt asiaatidel ja mitteasiaatidel.

Baloksaviirmarboksiili ühekordse suukaudse manustamise järgselt on baloksaviiri näiv terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2,z}$) europiidsest rassist täiskasvanutel, noorukitel ja lastel vastavalt 79,1, 50,3 ja 29,4 tundi. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal suurenesid baloksaviiri näiv suukaudne kliirens (CL/F) ja näiv jaotusruumala tsentraalses ruumis (Vc/F) koos erinevate eksponentidega kehakaaluga; seetõttu on poolväärtusaeg lühem väiksema kehakaaluga patsientidel (st lühem $t_{1/2}$ lastel võrreldes täiskasvanutega) (vt tabel 9 ja alalõik „Rass“ allpool).

Tabel 9. Baloksaviiri poolväärtusaeg vanuse ja rassi põhjal

	< 12-aastased		≥ 12-aastased	
	Mitteasiaadid	Asiaadid	Mitteasiaadid	Asiaadid
$t_{1/2}$ (h)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)
Keskmine (SD)				

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast baloksaviirmarboksiili ühekordset suukaudset manustamist on baloksaviiri farmakokineetika annusevahemikus 6...80 mg lineaarne.

Patsientide erirühmad

Kehakaal

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on kehakaal baloksaviiri farmakokineetika oluline vanusest sõltumatu kaasmuutuja. Nii täiskasvanud patsientidel kui ka lastel põhinevad baloksaviirmarboksiili annustamissoovitused kehakaalul (vt lõik 4.2).

Sugu

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs ei tuvastanud sool kliiniliselt olulist mõju baloksaviiri farmakokineetikale. Soo alusel ei ole vaja annust kohandada.

Rass

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on rass lisaks kehakaalule baloksaviiri CL/F-i ja Vc/F-i vanusest sõltumatu kaasmuutuja, kuid rassi alusel ei ole siiski vaja baloksaviirmarboksiili annust kohandada.

Vanus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis kasutas kliinilistes uuringutes 1...85-aastastel isikutel täheldatud baloksaviiri plasmakontsentratsioone, ei tuvastatud vanuse olulist mõju baloksaviiri farmakokineetikale. Populatsiooni FK analüüsis, mis hõlmas 57 last vanuses alla 1 aasta, mõjutas vanus oluliselt baloksaviiri CL/F väärtuseid; hinnanguline küpsemise poolväärtusaeg oli 38,3 nädalat. Baloksaviirmarboksiili annust ei ole siiski vaja vanuse põhjal kohandada.

Lapsed

Baloksaviiri farmakokineetilised andmed koguti 3 nädala kuni < 12 aasta vanustelt patsientidelt. Kehakaalu järgi kohandatud annustamisskeemi (2 mg/kg kuni 20 kg ja 40 mg ≥ 20 kg puhul) kasutamisel saadakse sarnased baloksaviiri ekspositsiooni väärtused nagu baloksaviirmarboksiili terapeutiliste annuste manustamisel täiskasvanutele (40 mg täiskasvanud patsientidele kehakaaluga < 80 kg ja 80 mg täiskasvanud patsientidele kehakaaluga ≥ 80 kg) nii asiaatide kui mitteasiaatide populatsioonis (vt tabel 10).

Tabel 10. Baloksaviiri keskmised (5. kuni 95. protsentiil) farmakokineetilised parameetrid mitte-asiaatidest patsientidel vanuses 3 nädalat ja vanemad, kellele manustati ühekordne suukaudne baloksaviirmarboxiili annus

Vanuserühm	Annuse- rühm*	N	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
22...< 28 päeva	1 mg/kg* *	1	2640 [NA; NA]****	66,9 [NA; NA]	8,71 [NA; NA]	5 [NA; NA]	23,4 [NA; NA]
28 päeva...<3 kuud	1 mg/kg* *	8	2580 [864; 4880]	57,1 [37,1; 80,4]	9,53 [1,3; 20,3]	6,5 [2; 13]	25,2 [13; 32,8]
3 kuud...< 1 aasta	2 mg/kg	37	5670 [1800; 11 900]	144 [48,8; 294]	18,4 [4,43; 41,5]	5,09 [2; 13]	22,9 [15,5; 30,3]
1...< 2 aastat	2 mg/kg	8	3260 [1670; 5970]	95,5 [33,1; 215]	10,0 [2,02; 14,2]	3,56 [1,5; 7]	23 [11,6; 38,8]
2...< 12 aastat	2 mg/kg	32	4490 [765; 9070]	116 [21,4; 272]	15,0 [3,06; 32,2]	3,94 [1,5; 7,5]	24,2 [17,4; 35,3]
	40 mg	64	4650 [1770; 9130]	87,1 [31,1; 147]	19,1 [7,36; 39,2]	5,51 [2,5; 10,5]	33,8 [21,7; 52,4]
12...< 18 aastat	40 mg	44	3520 [1230; 7470]	52,7 [17,5; 94,3]	15,5 [5,76; 31,2]	4,32 [1,5; 7,5]	42,9 [32; 69]
	80 mg	13	6600 [2730; 11 600]	83,7 [43,9; 147]	29,6 [12,1; 51,7]	5,19 [1; 13]	50,7 [34,2; 64,5]
18-aastased ja vanemad	40 mg	310	3470 [1440; 6350]	47,4 [20,6; 86,2]	15,4 [6,36; 27,8]	4,67 [1,5; 10]	47,7 [31,2; 67,5]
	80 mg	338	5880 [2270; 11 200]	73,4 [27,5; 141]	26,2 [10,7; 49,4]	5,19 [2; 11]	52,8 [33,6; 76,2]

* Annuserühmad põhinevad kehakaalul: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg...< 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** Vanusekategoriates, kus puuduvad FK vaatlusandmed baloksaviirmarboxiili soovitatava annuse puhul, saab populatsiooni FK modelleerimise alusel prognoosida, et annusega 2 mg/kg saavutatakse 22 päeva kuni 3 kuu vanustel lastel samaväärne ekspositsioon nagu täiskasvanutel ja vanematel lastel.

***NA: andmed puuduvad

Baloksaviiri farmakokineetika alla 3 nädala vanustel lastel ei ole kindlaks tehtud.

Eakad

181-lt 65-aastaselt ja vanemalt patsiendilt kogutud farmakokineetilised andmed näitavad, et baloksaviiri ekspositsioon plasmas oli sarnane ≥ 12...64-aastastel patsientidel täheldatuga.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klassid A ja B) ei täheldatud baloksaviiri farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi normaalse maksafunktsiooniga tervete kontrollisikutega võrreldes.

Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole ravimi farmakokineetikat uuritud (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju baloksaviirmarboksiili või baloksaviiri farmakokineetikale ei ole uuritud. Neerukahjustus ei mõjuta eeldatavasti baloksaviirmarboksiili või baloksaviiri eritumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ägeda ja korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

PT ja APTT pikenemist täheldati rottidel ekspositsiooni väärtuste puhul, mis on vähemalt võrdsed inimestel täheldatava ekspositsiooniga $AUC_{0...24h}$ alusel erilistes katsetingimustes, st tühja kõhuga ja kui toit oli kas autoklaavitud või töödeldud kiirgusega, mille tulemuseks olid K-vitamiini sisalduse vähenemise/puudulikkuse seisundid. Neid toimeid ei täheldatud kuni 4-nädalase kestusega ahvide uuringutes suurima uuritud annuse puhul, mis on võrdne 8-kordse inimestel täheldatava ekspositsiooniga $AUC_{0...24h}$ alusel. Nende leidude kliinilist tähtsust loetakse väikeseks.

Baloksaviirmarboksiiliga ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud.

Eelravimit baloksaviirmarboksiili ja selle aktiivset vormi baloksaviiri ei loetud genotoksilisteks, sest need olid negatiivsed bakteriaalse pöördmutatsiooni testis ja mikrotuumade testis imetajarakkude kultuuris ning baloksaviirmarboksiil oli negatiivne ka *in vivo* näriliste mikrotuumade testis.

Baloksaviirmarboksiil ei mõjutanud fertiilsust, kui seda manustati suukaudselt isastele ja emastele rottidele annustes, millega saavutatav ekspositsioon on võrdne 5-kordse inimestel täheldatava ekspositsiooniga $AUC_{0...24h}$ alusel.

Baloksaviirmarboksiil ei põhjustanud rottidel ega küülikutel väärarenguid.

Suukaudse baloksaviirmarboksiili embrüo/loote arengu uuringus rottidel, kellele manustati 6.-st kuni 17. gestatsioonipäevani igapäevaseid annuseid, ei täheldatud emaslooma ega loote toksilisuse ilminguid kuni suurima uuritud annuseni, millega saavutatav ekspositsioon on võrdne 5-kordse inimestel täheldatava ekspositsiooniga $AUC_{0...24h}$ alusel.

Küülikutel oli annus, millega saavutatav ekspositsioon on võrdne 14-kordse inimestel täheldatava ekspositsiooniga $AUC_{0...24h}$ alusel maksimaalse inimestele soovitatava annuse manustamise järgselt, emasloomadele toksiline, põhjustades tiinuse katkemisi ja skeleti variatsiooni (kaelaroie) esinemissageduse olulist suurenemist loodel. Skeletivariatsioonid reabsorbeerusid külgnevate kaelalülide kasvuprotsessi käigus. Annus, millega saavutatav ekspositsioon on võrdne 6-kordse inimestel täheldatava ekspositsiooniga $AUC_{0...24h}$ alusel, küülikutel kõrvaltoimeid ei põhjustanud.

Pre- ja postnataalne uuring rottidel ei näidanud baloksaviirmarboksiiliga seotud ebasoodsaid leide emasloomadel ja poegadel kuni suurima uuritud annuseni, millega saavutatav ekspositsioon on võrdne 5-kordse inimestel täheldatava ekspositsiooniga $AUC_{0...24h}$ alusel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Hüpromelloos (E464)
Maltitool (E965)
Mannitool (E421)
Povidoon (K25) (E1201)
Naatriumkloriid
Maasika lõhna- ja maitseaine (sh propüleenglükool)
Sukraloos (E955)
Talk (E553b)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Xofluza 10 mg, 30 mg ja 40 mg graanulid on lamineeritud fooliumist (polüetüleentereftalaat/alumiinium/polüetüleen) kotikestes, mis on pakendatud karpidesse. Igas karbis on 1 (30 mg või 40 mg) või 2 (10 mg) kotikest.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vältida kokkupuudet nahaga.

Xofluza graanulid tuleb võtta/manustada kohe pärast joogiveega segamist.

Suukaudse suspensiooni valmistamine, 2 mg/ml (patsientidele kehakaaluga < 9 kg)

Ravimi peab ette valmistama ja manustama tervishoiutöötaja.

Suspensiooni valmistamiseks ja manustamiseks on eelistatav kasutada klaaspudelit (nt 50 ml), sobivat sissesurutavat pudeliadapterit ja süstalt.

1. 2 mg/kg annuse jaoks kasutage ainult 40 mg graanuleid kotikeses.
2. Koputage vastu kotikest, et graanulid kotikese ühte otsa liiguksid.
3. Avage kotike ja lisage graanulid pudelisse. Koputage vastu kotikest veendumaks, et kõik graanulid on kotikesest eemaldatud.
4. Segage graanulid mõõdetud 18,5 ml joogiveega.
5. Ärge loksutage pudelit.
6. Keerutage suspensiooni õrnalt, et kindlustada graanulite ühtlane veega segunemine.
7. Mõõtke õige kogus suspensiooni, kasutades suusüstalt (suukaudne manustamine) või enteralse toitmise süstalt (enteraalne manustamine), ja manustage kohe. Suspensiooni tuleb manustada 1 ml (kehakaalu) kg kohta, nt 8 kg kaaluv laps peab saama 8 ml suspensiooni. Kui suspensiooni ei ole kasutatud 10 tunni jooksul pärast valmistamist, tuleb see minema visata.

Pärast suspensiooni manustamiseks ettevalmistamist ja õige koguse manustamist ei tohi seda uuesti kasutada. Järelejäänud suspensioon tuleb minema visata ja hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Graanulite manustamiskõlblikuks muutmine (patsientidele kehakaaluga ≥ 9 kg)

Ravimi valmistab ette ja manustab inimene ise või hooldaja

1. Koputage vastu kotikest, et graanulid kotikese ühte otsa liiguksid. Sõltuvalt annusest võib olla vaja kahte kotikest (vt tabel 1).
 - 1a. 20 mg annuse jaoks kasutage kahte 10 mg kotikest, nagu allpool juhendatud. Manustage kotikeste sisu koos.
 - 1b. 80 mg annuse jaoks kasutage kahte 40 mg kotikest. Manustage kotikeste sisu eraldi. Esimese kotikese võtmisel järgige samme 2...8, seejärel korrake samme 2...8 teise kotikese võtmiseks.
2. Avage kotike(sed) ja lisage graanulid väikesesse topsi, mis sisaldab väikeses koguses joogivett (st 1 supilusikatäis, ligikaudu 15...20 ml).
3. Koputage vastu kotikest (kotikesi) veendumaks, et kõik graanulid on kotikesest eemaldatud.
4. Keerutage topsi õrnalt 1 minuti jooksul või kuni graanulid on täielikult segunenud.
5. Jooge kohe.
6. Täitke tops uuesti ligikaudu 15...20 ml joogiveega ja keerutage, et topsi jäänud graanulid kätte saada.
7. Jooge kohe.
8. Kui topsi on jäänud veel graanuleid, korrake samme 6 ja 7 veel üks kord.

Üksikasjaliku teabe Xofluza graanulite manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise kohta leiate karbis olevast kasutusjuhendist.

Enteraalse toitesondi suuruse ja mõõtmete osas tutvuge tootja juhistega.

Enteraalse toitesondi kaudu manustamiseks tõmmake veega segatud graanulid enteraalse toitmise süstlasse. Enne ja pärast enteraalset manustamist loputage 1 ml veega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1500/006
EU/1/20/1500/007
EU/1/20/1500/008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloe esmase väljastamise kuupäev: 7. jaanuar 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusuanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xofluza 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
baloxavirum marboxilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg baloksaviirmarboxiili.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

2 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne
Võtke mõlemad tabletid sisse korraga

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1500/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xofluza 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xofluza 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
baloxavirum marboxilum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Roche Registration GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xofluza 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
baloxavirum marboxilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg baloksaviirmarboxiili.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

2 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne
Võtke mõlemad tabletid sisse korraga

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1500/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xofluza 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xofluza 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
baloxavirum marboxilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg baloksaviirmarboxiili.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1500/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xofluza 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xofluza 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
baloxavirum marboxilum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Roche Registration GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xofluza 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
baloxavirum marboxilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg baloksaviirmarboxiili.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1500/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xofluza 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xofluza 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
baloxavirum marboxilum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Roche Registration GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xofluza 2 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid
baloxavirum marboxilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 pudel sisaldab 40 mg baloksaviirmarboksiili.
Suukaudse suspensiooni 1 ml sisaldab 2 mg baloksaviirmarboksiili.

3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriumi ja maltitooli (E965)
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni graanulid
1 pudel
Sisaldab ka: 1 mõõtetops, 1 sissesurutav pudeliadapter, 2 suusüstalt (3 ml ja 10 ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne või enteraalne pärast manustamiskõlblikuks muutmist

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Vältida kokkupuudet nahaga

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: mitte loksutada. Hoida temperatuuril kuni 30 °C ja kasutada ära 10 tunni jooksul

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kui suspensiooni ei manustata 10 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist, tuleb see minema visata

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1500/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xofluza 2 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xofluza 2 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid
baloxavirum marboxilum

2. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne ja enteraalne pärast manustamiskõlblikuks muutmist

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP
Visata ära pärast (hh:mm)

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Sisaldab 40 mg baloksaviirmarboksiili

6. MUU

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: mitte loksutada. Hoida temperatuuril kuni 30 °C ja kasutada
ära 10 tunni jooksul

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xofluza 10 mg graanulid kotikeses
baloxavirum marboxilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 kotike sisaldab 10 mg baloksaviirmarboxiili.

3. ABIAINED

Sisaldab ka maltitooli.
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses
2 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne või enteraalne pärast veega segamist

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Vältida graanulite (ja pärast segamist saadud vedeliku) kokkupuudet nahaga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1500/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xofluza 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xofluza 10 mg graanulid kotikeses
baloxavirum marboxilum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER<, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xofluza 30 mg graanulid kotikeses
baloxavirum marboxilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 kotike sisaldab 30 mg baloksaviirmarboxiili.

3. ABIAINED

Sisaldab ka maltitooli.
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses
1 kotike

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne või enteraalne pärast veega segamist

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Vältida graanulite (ja pärast segamist saadud vedeliku) kokkupuudet nahaga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1500/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xofluza 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xofluza 30 mg graanulid kotikeses
baloxavirum marboxilum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER<, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xofluza 40 mg graanulid kotikeses
baloxavirum marboxilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 kotike sisaldab 40 mg baloksaviirmarboxiili.

3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriumi ja maltitooli.
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses
1 kotike

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne või enteraalne pärast veega segamist

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Vältida graanulite (ja pärast segamist saadud vedeliku) kokkupuudet nahaga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1500/008

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xofluza 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xofluza 40 mg graanulid kotikeses
baloxavirum marboxilum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER<, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Xofluza 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid Xofluza 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid baloksaviirmarboxiil (*baloxavirum marboxilum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xofluza ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xofluza võtmist
3. Kuidas Xofluzat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xofluzat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xofluza ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Xofluza

Xofluza sisaldab toimeainet baloksaviirmarboxiili. Seda tüüpi viirusvastast ravimit nimetatakse „kapsiidist sõltuvaks endonukleaasi inhibiitoriks“.

Xofluzat kasutatakse gripi raviks ja profülaktikaks. See ravim peatab gripiviiruse leviku organismis ja aitab kiirendada haigusnähtudest paranemist.

Milleks Xofluzat kasutatakse

- Xofluzat kasutatakse gripi raviks patsientidel alates 3 nädala vanusest, kellel on gripinähtud ilmnenu vähem kui 48 tundi tagasi.
- Xofluzat kasutatakse gripi ennetamiseks isikutel alates 3 nädala vanusest, kellel on olnud lähikokkupuude inimesega, kellel on teadaolev gripp või selle kahtlus.

2. Mida on vaja teada enne Xofluza võtmist

Xofluzat ei tohi võtta

- kui olete baloksaviirmarboxiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xofluza võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Väikelapsed ja lapsed

Ärge andke seda ravimit alla 3 nädala vanustele lastele, sest Xofluza toime selles vanuserühmas on teadmata.

Muud ravimid ja Xofluza

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke Xofluzat koos:

- lahtistite, antatsiidide või rauda, tsinki, seleeni, kaltsiumi või magneesiumi sisaldavate suukaudsete toidulisanditega.

Ülalloetletud ravimid võivad vähendada Xofluza toimet.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, on ettevaatusabinõuna parem Xofluza kasutamist vältida. Pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Xofluza ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Xofluza sisaldab laktoosi

Xofluza sisaldab laktoosi (teatud tüüpi suhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Xofluza sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Xofluzat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Millal Xofluzat võtta

Gripi raviks võtke Xofluzat üksikannusena esimesel võimalusel 48 tunni jooksul pärast gripinähtude ilmnemist.

Gripi profülaktikaks võtke Xofluzat üksikannusena esimesel võimalusel 48 tunni jooksul pärast kokkupuudet nakatunud isikuga.

Kui palju Xofluzat võtta

Xofluza annus sõltub teie kehakaalust. Arst või apteeker ütleb teile, kui palju te peate võtma.

Teie kehakaal	Xofluza annus
< 20 kg	Lugege Xofluza suukaudse suspensiooni graanulite pakendi infolehest.
≥ 20 kg kuni < 80 kg	40 mg üksikannus võetakse - 2 x 20 mg tabletina
80 kg ja üle selle	80 mg üksikannus võetakse - 2 x 40 mg tabletina

Xofluzat võib võtta koos toiduga või ilma (st kas tühja kõhuga või pärast sööki). Võtke kõik tabletid sisse koos väheses veega.

Kui te võtate Xofluzat rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate seda ravimit kogemata rohkem, kui ette nähtud, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Xofluzat võtta

Kui te unustate annuse osaliselt või täielikult võtmata, võtke see sisse niipea kui võimalik.

Gripi raviks tuleb Xofluzat võtta 48 tunni jooksul pärast gripinähtude ilmnemist.

Gripi profülaktikaks tuleb Xofluzat võtta 48 tunni jooksul pärast lähikokkupuudet inimesega, kellel on teadaolev gripp või selle kahtlus.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed

Otsige kohe arstiabi, kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

- raske allergiline reaktsioon (anafülaksia), mille nähtudeks on näo või naha turse, sügelev lööve, madal vererõhk ja hingamisraskus.

Nende kõrvaltoimete esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Järgmist kõrvaltoimet esineb **aeg-ajalt** (võib ilmneda kuni ühel patsiendil 100-st):

- sügelev lööve.

Lapsed (vanuses 3 nädalat kuni < 12 aastat)

Järgmised kõrvaltoimed on **sagedad** (võivad ilmneda kuni ühel patsiendil 10-st):

- kõhulahtisus, lööve ja oksendamine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xofluzat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xofluza sisaldab

- Toimeaine on baloksaviirmarboksiil.
- Üks 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg baloksaviirmarboksiili. Üks 40 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg baloksaviirmarboksiili.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „Xofluza sisaldab laktoosi“), naatriumkroskarmelloos ((E468) (vt lõik 2 „Xofluza sisaldab naatriumi“)), povidoon (K25) (E1201), mikrokristalliline tselluloos (E460), naatriumstearüülfumaraat tableti tuumas ning hüpromelloos (E464), talk (E553b) ja titaandioksiid (E171) tableti kattes.

Kuidas Xofluza välja näeb ja pakendi sisu

Xofluza 20 mg tabletid on valged kuni helekollased pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märged „ 772“ ja teisel „20“.

Xofluza 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kahekaupa blisterpakendites.

Xofluza 40 mg tabletid on valged kuni helekollased pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märged „BXM40“.

Xofluza 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kahekaupa blisterpakendites.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Xofluza 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid Xofluza 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid baloksaviirmarboxiil (*baloxavirum marboxilum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xofluza ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xofluza võtmist
3. Kuidas Xofluzat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xofluzat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xofluza ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Xofluza

Xofluza sisaldab toimeainet baloksaviirmarboxiili. Seda tüüpi viirusvastast ravimit nimetatakse „kapsiidist sõltuvaks endonukleaasi inhibiitoriks“.

Xofluzat kasutatakse gripi raviks ja profülaktikaks. See ravim peatab gripiviiruse leviku organismis ja aitab kiirendada haigusnähtudest paranemist.

Milleks Xofluzat kasutatakse

- Xofluzat kasutatakse gripi raviks patsientidel alates 3 nädala vanusest, kellel on gripinähtud ilmnenu vähem kui 48 tundi tagasi.
- Xofluzat kasutatakse gripi ennetamiseks isikutel alates 3 nädala vanusest, kellel on olnud lähikokkupuude inimesega, kellel on teadaolev gripp või selle kahtlus.

2. Mida on vaja teada enne Xofluza võtmist

Xofluzat ei tohi võtta

- kui olete baloksaviirmarboxiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xofluza võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Väikelapsed ja lapsed

Ärge andke seda ravimit alla 3 nädala vanustele lastele, sest Xofluza toime selles vanuserühmas on teadmata.

Muud ravimid ja Xofluza

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke Xofluzat koos:

- lahtistite, antatsiidide või rauda, tsinki, seleeni, kaltsiumi või magneesiumi sisaldavate suukaudsete toidulisanditega.

Ülalloetletud ravimid võivad vähendada Xofluza toimet.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, on ettevaatusabinõuna parem Xofluza kasutamist vältida. Pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Xofluza ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Xofluza sisaldab laktoosi

Xofluza sisaldab laktoosi (teatud tüüpi suhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Xofluza sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Xofluzat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Millal Xofluzat võtta

Gripi raviks võtke Xofluzat üksikannusena esimesel võimalusel 48 tunni jooksul pärast gripinähtude ilmnemist.

Gripi profülaktikaks võtke Xofluzat üksikannusena esimesel võimalusel 48 tunni jooksul pärast kokkupuudet nakatunud isikuga.

Kui palju Xofluzat võtta

Xofluza annus sõltub teie kehakaalust. Arst või apteeker ütleb teile, kui palju te peate võtma.

Teie kehakaal	Xofluza annus
< 20 kg	Lugege Xofluza suukaudse suspensiooni graanulite pakendi infolehest
≥ 20 kg kuni < 80 kg	40 mg üksikannus võetakse - 1 x 40 mg tabletina
80 kg ja üle selle	80 mg üksikannus võetakse - 1 x 80 mg tabletina

Xofluzat võib võtta koos toiduga või ilma (st kas tühja kõhuga või pärast sööki). Võtke tablett sisse koos vähesese koguse veega.

Kui te võtate Xofluzat rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate seda ravimit kogemata rohkem, kui ette nähtud, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Xofluzat võtta

Kui te unustate annuse võtmata, võtke see sisse niipea kui võimalik.

Gripi raviks tuleb Xofluzat võtta 48 tunni jooksul pärast gripinähtude ilmnemist.

Gripi profülaktikaks tuleb Xofluzat võtta 48 tunni jooksul pärast lähikokkupuudet inimesega, kellel on teadaolev gripp või selle kahtlus.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed

Otsige kohe arstiabi, kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

- raske allergiline reaktsioon (anafülaksia), mille nähtudeks on näo või naha turse, sügelev lööve, madal vererõhk ja hingamisraskus.

Nende kõrvaltoimete esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Järgmist kõrvaltoimet esineb **aeg-ajalt** (võib ilmneda kuni ühel patsiendil 100-st):

- sügelev lööve.

Lapsed (vanuses 3 nädalat kuni < 12 aastat)

Järgmised kõrvaltoimed on **sagedad** (võivad ilmneda kuni ühel patsiendil 10-st):

- köhulahtisus, lööve ja oksendamine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xofluzat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xofluza sisaldab

- Toimeaine on baloksaviirmarboksiil.
- Üks 40 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg baloksaviirmarboksiili. Üks 80 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg baloksaviirmarboksiili.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „Xofluza sisaldab laktoosi“), naatriumkroskarmelloos ((E468) (vt lõik 2 „Xofluza sisaldab naatriumi“)), povidoon (K25) (E1201), mikrokristalliline tselluloos (E460), naatriumstearüülfumaraat tableti tuumas ning hüpromelloos (E464), talk (E553b) ja titaandioksiid (E171) tableti kattes.

Kuidas Xofluza välja näeb ja pakendi sisu

Xofluza 40 mg tabletid on valged kuni helekollased pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märges „BXM40“.

Xofluza 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ühekaupa blisterpakendites.

Xofluza 80 mg tabletid on valged kuni helekollased pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märges „BXM80“.

Xofluza 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ühekaupa blisterpakendites.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Xofluza 2 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid baloksaviirmarboxiil (*baloxavirum marboxilum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Selles infolehes sisalduv teave on mõeldud teile või kellelegi, kelle eest te hoolt kannate – kuid infolehes ütleme lihtsalt „teie“.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xofluza ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xofluza võtmist
3. Kuidas Xofluzat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xofluzat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xofluza ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Xofluza

Xofluza sisaldab toimeainet baloksaviirmarboxiili. Seda tüüpi viirusvastast ravimit nimetatakse „kapsiidist sõltuvaks endonukleaasi inhibiitoriks“.

Xofluzat kasutatakse gripi raviks ja profülaktikaks. See ravim peatab gripiviiruse leviku organismis ja aitab kiirendada haigusnähtudest paranemist.

Milleks Xofluzat kasutatakse

- Xofluzat kasutatakse gripi raviks patsientidel alates 3 nädala vanusest, kellel on gripinähtud ilmnenu vähem kui 48 tundi tagasi.
- Xofluzat kasutatakse gripi ennetamiseks isikutel alates 3 nädala vanusest, kellel on olnud lähikokkupuude inimesega, kellel on teadaolev gripp või selle kahtlus.

2. Mida on vaja teada enne Xofluza võtmist

Xofluzat ei tohi võtta

- kui olete baloksaviirmarboxiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xofluza võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Väikelapsed ja lapsed

Ärge andke seda ravimit alla 3 nädala vanustele lastele, sest Xofluza toime selles vanuserühmas ei ole teada.

Muud ravimid ja Xofluza

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke Xofluzat koos:

- lahtistite, antatsiidide või rauda, tsinki, seleeni, kaltsiumi või magneesiumi sisaldavate suukaudsete toidulisanditega.

Ülalloetletud ravimid võivad vähendada Xofluza toimet.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, on ettevaatusabinõuna parem Xofluza kasutamist vältida. Pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Xofluza ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Xofluza sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 23,6 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) suukaudse suspensiooni igas 20 ml-s. See on võrdne 1,2%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest.

Xofluza sisaldab maltitooli

Ravim sisaldab 700 mg maltitooli suukaudse suspensiooni igas 20 ml-s. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Xofluzat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Vältida kokkupuudet nahaga.

Millal Xofluzat võtta

Gripi raviks võtke Xofluzat üksikannusena esimesel võimalusel 48 tunni jooksul pärast gripinähtude ilmnemist.

Gripi profülaktikaks võtke Xofluzat üksikannusena esimesel võimalusel 48 tunni jooksul pärast kokkupuudet nakatunud isikuga.

Kui palju Xofluzat võtta

Xofluzat annus sõltub teie kehakaalust. Arst või apteeker ütleb teile, kui palju te peate võtma.

Patsiendi kehakaal	Suukaudse suspensiooni kogus pärast manustamiskõlblikuks muutmist
Kuni 20 kg	1 ml (kehakaalu) kg kohta
20 kg kuni < 80 kg	20 ml (ühest pudelist)
80 kg ja üle selle	40 ml (kahest pudelist)

Xofluzat võib võtta koos toiduga või ilma (st kas tühja kõhuga või pärast sööki). Suukaudse suspensiooni graanuleid ja valmis suukaudset suspensiooni ei tohi toiduga segada. Mis tahes segamine, mis ei vasta soovitustele, on tervishoiutöötaja või kasutaja vastutusel.

Xofluzat võib manustada toitesondi kaudu. Xofluzat manustamisel toitesondi kaudu järgige oma arsti ja/või apteekri juhiseid.

Kui te võtate Xofluzat rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate seda ravimit kogemata rohkem, kui ette nähtud, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Xofluzat võtta

Kui te unustate annuse osaliselt või täielikult võtmata, võtke see sisse niipea kui võimalik. Kui graanulid on juba manustamiskõlblikuks muudetud, võtke annus sisse 10 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni valmistamist.

Gripi raviks tuleb Xofluzat võtta 48 tunni jooksul pärast gripinähtude ilmnemist.

Gripi profülaktikaks tuleb Xofluzat võtta 48 tunni jooksul pärast lähikokkupuudet inimesega, kellel on teadaolev gripp või selle kahtlus.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed

Otsige kohe arstiabi, kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

- raske allergiline reaktsioon (anafülaksia), mille nähtudeks on näo või naha turse, sügelev lööve, madal vererõhk ja hingamisraskus.

Nende kõrvaltoimete esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Järgmist kõrvaltoimet esineb **aeg-ajalt** (võib ilmneda kuni ühel patsiendil 100-st):

- sügelev lööve.

Lapsed (vanuses 3 nädalat kuni < 12 aastat)

Järgmised kõrvaltoimed on **sagedad** (võivad ilmneda kuni ühel patsiendil 10-st):

- kõhulahtisus, lööve ja oksendamine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi \(vt V lisa\)](#) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xofluzat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Enne manustamiskõlblikuks muutmist: hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: hoida temperatuuril kuni 30 °C ja kasutada ära 10 tunni jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xofluza sisaldab

- Toimeaine on baloksaviirmarboksiil.
- Üks pudel suukaudse suspensiooni graanulitega sisaldab 40 mg baloksaviirmarboksiili.
- Teised koostisosad on kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), hüpromelloos (E464), maltitool ((E965) (vt lõik 2 „Xofluza sisaldab maltitooli“), mannitool (E421)), povidoon (K25) (E1201), naatriumkloriid (vt lõik 2 „Xofluza sisaldab naatriumi“), maasika lõhna- ja maitseaine (sh propüleenglükool), sukraloos (E955) ja talk (E553b).

Kuidas Xofluza välja näeb ja pakendi sisu

- Xofluza graanulid on valged kuni helekollased.
- Xofluza 2 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid on võltsimis- ja lastekindla keeratava valge korgiga merevaikkollases klaaspudelil, mis sisaldab 40 mg graanuleid segamiseks 20 ml joogiveega.
- Igas karbis on 1 pudel, 1 sissesurutav pudeliadapter (aitab manustamiskõlblikuks muudetud Xofluza suukaudse suspensiooni süstlasse tõmmata), 1 mõõtetops (20 ml joogivee mõõtmiseks), üks 3 ml suusüstal ja üks 10 ml suusüstal (õige ravimikoguse suukaudseks manustamiseks). Igal suusüstlal on mõõteskaala milliliitrites (ml) (vt *kasutusjuhendis* toodud pilte).

Teavet suukaudse suspensiooni valmistamise ning annuse mõõtmise ning ravimi võtmise või manustamise kohta leiate *kasutusjuhendist*.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Kasutusjuhend

Xofluza 2 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid

baloksaviirmarboxiil



Enne Xofluza suspensiooni valmistamist (manustamiskõlblikuks muutmist) ja/või manustamist **lugege läbi kogu käesolev kasutusjuhend**.

Paluge arstil ja/või apteekril näidata, kuidas Xofluzat kasutada.

Käesolevas kasutusjuhendis sisalduv teave on mõeldud teile või kellelegi, kelle eest te hoolt kannate, kuid kasutusjuhendis ütleme lihtsalt „teie“.

Säilitamine

- Enne manustamiskõlblikuks muutmist: hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.
- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: hoida temperatuuril kuni 30 °C ja kasutada ära 10 tunni jooksul.
- Kui Xofluzat on hoitud soovitatust kõrgemate temperatuuride juures, tuleb see minema visata (vt punkt 15).
- Hoidke Xofluzat alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Tähtis teave

- Peske käsi enne ja pärast Xofluza kasutamist.
 - Kui Xofluza suspensioon satub nahale või mis tahes pindadele, peske seebi ja veega.
 - Enne kasutamist kontrollige kõlblikkusaega ning seda, ega ravim ei ole rikunud.
 - Kui olete saanud Xofluza suspensioonina, kontrollige suspensiooni valmistamise kellaaega ja kasutage ravim ära kohe või 10 tunni jooksul pärast valmistamist.
 - Xofluzat võib manustada toitesondi kaudu. Xofluza manustamisel toitesondi kaudu järgige oma arsti või apteekri juhiseid.
- × **Ärge** Xofluzat loksutage.

Xofluza annustamine

- Xofluza manustamine sõltub patsiendi kehakaalust.
- Õige annuse leidmiseks tutvuge punktis 17 toodud tabeliga.
 - Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Xofluza suukaudne suspensioon võetakse sisse ühekordse üksikannusena.
- **Manustage Xofluzat kohe pärast suspensiooni valmistamist.**
 - Kui ravimit ei ole võimalik kohe manustada, kasutage see ära 10 tunni jooksul pärast suspensiooni valmistamist.
- Pärast manustamist tuleb kasutamata jäänud ravim minema visata.
 - × **Ärge** andke Xofluza suukaudset suspensiooni kellelegi teisele.

1. SAMM: ENNE ALUSTAMIST

Kontrollige, millisel kujul on teie ravim

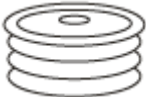
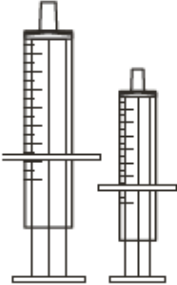
1. Kontrollige, kas Xofluza suspensioon on juba apteekri poolt valmistatud.
2. Enne kasutamist kontrollige kõlblikkusaega ning seda, ega ravim ei ole rikunud.

Säilitamistingimused

- Suukaudse suspensiooni graanulid (enne veega manustamiskõlblikuks muutmist):
 - × Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

- Manustamiskõlblikuks muudetud suukaudne suspensioon:
Kasutada ära kohe pärast joogiveega segamist. Kui ravimit ei ole võimalik kohe manustada, võib manustamiskõlblikuks muudetud ravimit säilitada kuni 10 tundi (temperatuuril kuni 30 °C).
- Hoidke Xofluzat alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Kontrollige karbi sisu

	1 Xofluza pudel
	1 mõõtetops
	1 sissesurutav pudeliadapter
	2 suusüstalt: 3 ml ja 10 ml

× **Ärge** kasutage, kui mõni tarvik on puudu või rikutud.

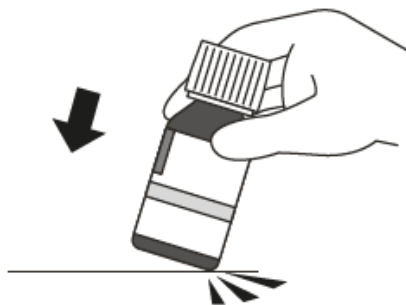
2. SAMM: XOFLUZA ETTEVALMISTAMINE

3. Kui ravim on apteekri poolt valmistatud ja pudelis on vedelik, jätkake lugemist alates 3. SAMMUST: ANNUSTAMINE. Muul juhul lugege siit edasi.

4. Peske käsi enne ja pärast Xofluza kasutamist.

Vabastage graanulid ja avage pudel

5. Koputage pudeli põhjaga kergelt vastu kõva pinda, et Xofluza graanulid lahti tuleksid.



6. Pudeli avamiseks vajutage kork alla ja keerake seda noolega näidatud suunas.

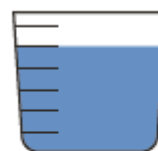
- Hoidke kork alles suspensiooni segamiseks.



Lisage graanulitele 20 ml joogivett

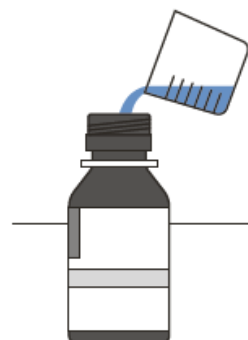
× **Ärge** lisage vett, kui pudelis on juba apteekri poolt valmistatud suspensioon.

7. Loputage mõõtetops (sisaldub pakendis) enne kasutamist.
8. Valage 20 ml toasooja joogivett mõõtetopsi.
Kontrollige, et topsis oleks täpselt 20 ml.



20 ml

9. Valage vesi pudelisse.



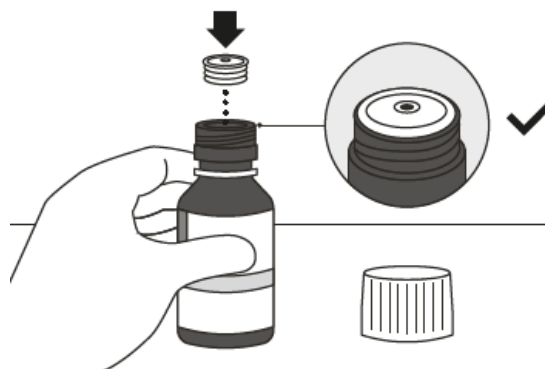
× **Ärge** kasutage Xofluza suukaudse suspensiooni valmistamiseks ühtegi toitu ega vedelikku peale joogivee.

Sisestage pudeliadapter

10. Hoidke laual olevast pudelist ühe käega kinni.

11. Sisestage pudeliadapter pudeli kaela ja suruge see sisse.

- Pudeliadapter peab olema täielikult pudeli kaela sisse surutud.

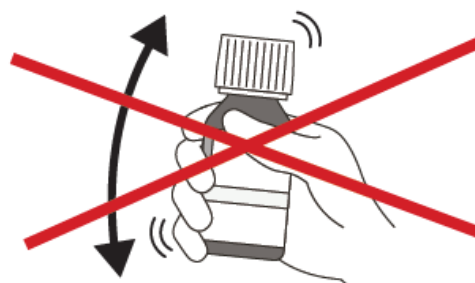


12. Keerake kork tihedalt pudelile tagasi.

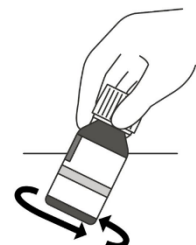


Ärge loksutage pudelit.

Loksutamisel tekib vaht, mis võib põhjustada vale annuse manustamist.



13. Võtke kinni pudeli korgist ja keerutage pudelit aeglaselt ringleva liigutusega 1 minuti jooksul.



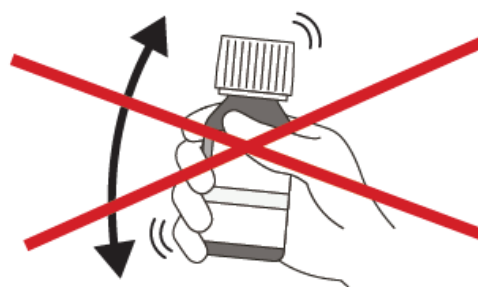
14. Hoidke Xofluzat toatemperatuuril (kuni 30 °C) ja kasutage see ära kohe pärast suspensiooni valmistamist. Kui ravimit ei ole võimalik kohe manustada, kasutage see ära 10 tunni jooksul pärast suspensiooni valmistamist.

3. SAMM: XOFLUZA ANNUSTAMINE

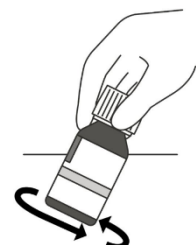
15. Veenduge, et Xofluzat on hoitud toatemperatuuril (kuni 30 °C) ja suspensioon on valmistatud viimase 10 tunni jooksul. Vastasel korral ärge seda kasutage ja võtke ühendust oma arsti või apteekriga.



Ärge loksutage pudelit.
Loksutamisel tekib vaht, mis võib põhjustada vale annuse manustamist.



16. Võtke kinni pudeli korgist ja keerutage pudelit aeglaselt ringleva liigutusega 1 minuti jooksul.



Suusüstla valimine

17. Kasutage arsti või apteekri poolt öeldud annuse suurust või valige annuse suurus kehakaalu alusel (vt allolev tabel). Kui te ei ole kindel, millist kogust kasutada, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

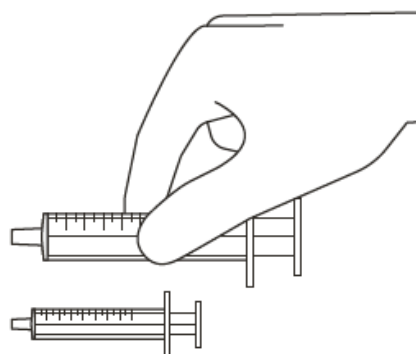
Patsiendi kehakaal	Suukaudse suspensiooni kogus
Kuni 20 kg	1 ml kehakaalu kg kohta
20 kg kuni < 80 kg	20 ml (ühest pudelist)
80 kg ja üle selle	40 ml (kahest pudelist)

Näide: 12 kg kaaluvale lapsele on Xofluza suukaudse suspensiooni annus 12 ml.

18. Valige suusüstal vastavalt annuse suurusele.

- Kui annus on suurem kui 10 ml, peate ravimit pudelist võtma kaks korda – kasutades suurt süstalt.
- Kui teine annuseosa on alla 3 ml, kasutage ravimi pudelist väljatõmbamiseks väikest süstalt.

Kui te ei ole kindel, milline suusüstal valida, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.



Näide: 12 ml täisannuse saamiseks tõmmake 10 ml välja suure süstlaga ja seejärel 2 ml väikese süstlaga.

× **Ärge** täitke süstlaid liiaga üle süstlale märgitud mõõteskaala. Manustage mitu annust, kasutades ühte süstalt kaks korda või kahte süstalt.

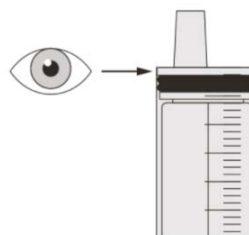
Pudeli avamine

19. Pudeli avamiseks vajutage kork alla ja keerake seda noolega näidatud suunas.
- Hoidke kork alles, et pudel pärast kasutamist sulgeda.

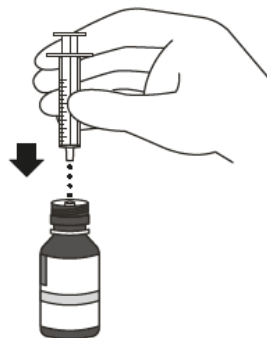


Süstla sisestamine pudelisse

20. Suruge suusüstla kolb õhu eemaldamiseks lõpuni süstlasse.



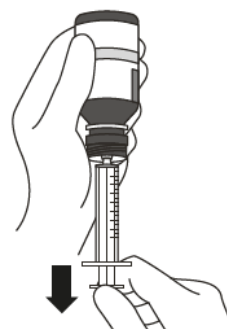
21. Hoidke pudelit laual ja sisestage süstla ots pudeliadapterisse.



Suspensiooni väljatõmbamine

22. Süstla täitmiseks pöörake pudel koos süstlaga ettevaatlikult tagurpidi.

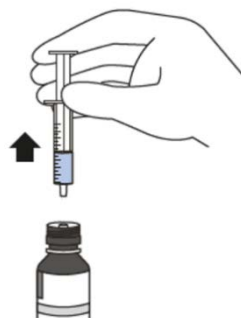
23. Hoides süstalt kindlalt pudeliadapterisse sisestatuna, tõmmake kolbi aeglaselt tagasi, et tõmmata süstlasse vajalik suspensiooni kogus – kuni kolvi ots on kohakuti vajaliku tähisega mõõteskaalal.



Süstla eemaldamine

24. Hoidke kolbi paigal (et see ei liiguks) ning pöörake pudel koos süstlaga õiget pidi ja asetage lauale.

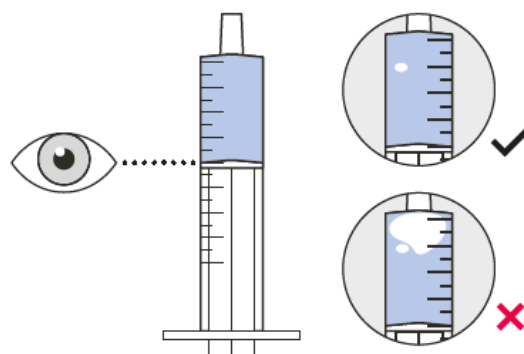
25. Eemaldage suusüstal pudeliadapterist.



Kontrollige süstlas olevat kogust

26. Hoidke süstalt otsaga ülespoole ja kontrollige:

- kas olete süstlasse tõmmanud õige koguse;
- ega süstlas ei ole suuri õhumulle.



Märkus: kui te ei ole süstlasse tõmmanud õiget kogust või kui näete süstlas suuri mulle, pange süstal tagasi pudeliadapterisse, suruge ravim pudelisse tagasi ning seejärel tõmmake ravim uuesti süstlasse (alustage punktist 22).

× **Ärge** täitke süstlaid liiaga üle süstlale märgitud mõõteskaala. Manustage mitu annust, kasutades ühte süstalt kaks korda või kahte süstalt.

4. SAMM: ANNUSE MANUSTAMINE



Ärge manustage Xofluzat otse kurku või liiga kiiresti, sest see võib põhjustada lämbumist.

27. Istuge sirgelt, et vältida suspensiooni kurku tõmbamist.

28. Viige suusüstal suhu nii, et süstla ots on suunatud ükskõik kumma põse poole.



29. Vajutage kolb aeglaselt lõpuni alla. Veenduge, et ravim on alla neelatud.

Märkus: kui täisannuse saamiseks on vaja ravimit pudelist välja tõmmata mitu korda, alustage uuesti punktist 20.

5. SAMM: PÄRAST MANUSTAMIST

30. Pärast ravimi manustamist võib juua natuke vett.



31. Sulgege järelejäänud Xofluza suspensiooni sisaldav pudel ja tagastage see apteeki või kohalikku ohtlike jäätmete kogumispunkti.

Hävitage suusüstal (-süstlad) vastavalt kohalikele nõuetele.



32. Peske käed puhtaks.

- × **Ärge** visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.
- × **Ärge** andke Xofluza suukaudset suspensiooni kellelegi teisele.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Xofluza 10 mg graanulid kotikeses

Xofluza 30 mg graanulid kotikeses

Xofluza 40 mg graanulid kotikeses

baloksaviirmarboksiil (*baloxavirum marboxilum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Selles infolehes sisalduv teave on mõeldud teile või kellelegi, kelle eest te hoolt kannate – kuid infolehes ütleme lihtsalt „teie“.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xofluza ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xofluza võtmist
3. Kuidas Xofluzat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xofluzat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xofluza ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Xofluza

Xofluza sisaldab toimeainet baloksaviirmarboksiili. Seda tüüpi viirusvastast ravimit nimetatakse „kapsiidist sõltuvaks endonukleaasi inhibiitoriks“.

Xofluzat kasutatakse gripi raviks ja profülaktikaks. See ravim peatab gripiviiruse leviku organismis. See aitab kiirendada sümptomitest paranemist.

Milleks Xofluzat kasutatakse

Xofluzat kasutatakse patsientidel alates 3 nädala vanusest. Seda kasutatakse:

- gripi raviks patsientidel, kellel on gripinähud ilmnenu vähem kui 48 tundi tagasi.
- gripi ennetamiseks isikutel, kellel on olnud lähikokkupuude inimesega, kellel on teadaolev gripp või selle kahtlus.

2. Mida on vaja teada enne Xofluza võtmist

Xofluzat ei tohi võtta

- kui olete baloksaviirmarboksiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xofluza võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Väikelapsed ja lapsed

Ärge andke seda ravimit alla 3 nädala vanustele lastele, sest Xofluza toime selles vanuserühmas ei ole teada.

Muud ravimid ja Xofluza

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke Xofluzat koos:

- lahtistite,
- antatsiidide,
- rauda, tsinki, seleeni, kaltsiumi või magneesiumi sisaldavate suukaudsete toidulisanditega.

Ülalloetletud ravimid võivad vähendada Xofluza toimet.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, tuleb ettevaatusabinõuna Xofluza kasutamist vältida. Pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Xofluza ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Xofluza sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab naatriumi (soola)

- 10 mg ja 30 mg Xofluza graanulid kotikestes sisaldavad mõlemad vähem kui 23 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa), see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.
- 40 mg Xofluza graanulid kotikeses sisaldavad 23,6 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa). See on võrdne 1,2%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest.

Xofluza sisaldab maltitooli

Ravim sisaldab maltitooli:

- 10 mg Xofluza graanulid kotikeses sisaldavad 175 mg maltitooli
- 30 mg Xofluza graanulid kotikeses sisaldavad 525 mg maltitooli
- 40 mg Xofluza graanulid kotikeses sisaldavad 700 mg maltitooli

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Xofluzat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Vältige graanulite (ja pärast segamist saadud vedeliku) kokkupuudet nahaga.

Millal Xofluzat võtta

Gripi raviks võtke Xofluzat üksikannusena esimesel võimalusel. See peab toimuma 48 tunni jooksul pärast gripinähtude ilmnemist.

Gripi profülaktikaks võtke Xofluzat üksikannusena esimesel võimalusel. See peab toimuma 48 tunni jooksul pärast lähikokkupuudet nakatunud isikuga.

Selle ravimi võtmise kohta lugege lõigust „Kasutusjuhend“.

Kui palju Xofluzat võtta

Xofluza annus sõltub teie kehakaalust. Arst või apteeker ütleb teile, kui palju te peate võtma.

Patsiendi kehakaal	Xofluza annus
Alla 9 kg	2 mg/kg ^a
9 kg kuni alla 15 kg	20 mg (kaks 10 mg kotikest)
15 kg kuni alla 20 kg	30 mg
20 kg kuni alla 80 kg	40 mg
80 kg ja üle selle	80 mg (kaks 40 mg kotikest)

^a Selle annuse peab ette valmistama ja manustama tervishoiutöötaja.

Xofluzat võib võtta koos toiduga või ilma (st kas tühja kõhuga või pärast sööki). Ärge segage graanuleid ega veega segatud graanuleid toiduga. Mis tahes segamine, mis ei vasta soovitusetele, on tervishoiutöötaja või kasutaja vastutusel.

Xofluzat võib manustada toitesondi kaudu. Xofluza manustamisel toitesondi kaudu järgige oma arsti või apteekri juhiseid.

Kui te võtate Xofluzat rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate seda ravimit kogemata rohkem, kui ette nähtud, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Xofluzat võtta

Kui te unustate annuse osaliselt või täielikult võtmata, võtke see sisse niipea kui võimalik.

- Gripi raviks – võtke 48 tunni jooksul pärast gripinähtude ilmnemist.
- Gripi profülaktikaks – võtke 48 tunni jooksul pärast lähikokkupuudet inimesega, kes võib olla nakatunud.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsine kõrvaltoime

Otsige kohe arstiabi, kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest – te võite vajada kiiret meditsiinilist sekkumist, sest need võivad olla raske allergilise reaktsiooni (anafülaksia) nähud:

- näo või naha turse;
- sügelev lööve;
- madal vererõhk;
- hingamisraskus.

Nende kõrvaltoimete esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Aeg-ajalt, võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st:

- sügelev lööve.

Täiendavad kõrvaltoimed 3 nädala kuni alla 12 aasta vanustel lastel

Sage, võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st:

- kõhulahtisus;
- lööve;
- oksendamine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi \(vt V lisa\)](#) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xofluzat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja kotikesel pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xofluza sisaldab

- Toimeaine on baloksaviirmarboksiil.
- Üks kotike sisaldab 10 mg, 30 mg või 40 mg baloksaviirmarboksiili.
- Teised koostisosad on kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), hüpromelloos (E464), maltitool (E965) (vt lõik 2 „Xofluza sisaldab maltitooli“), mannitool (E421), povidoon (K25) (E1201), naatriumkloriid (vt lõik 2 „Xofluza sisaldab naatriumi“), maasika lõhna- ja maitseaine (sh propüleenglükool), sukraloos (E955) ja talk (E553b).

Kuidas Xofluza välja näeb ja pakendi sisu

- Xofluza graanulid on valged kuni helekollased.
- Xofluza 10 mg, 30 mg või 40 mg graanulid on lamineeritud fooliumist (polüetüleenitereftalaat/alumiinium/polüetüleen) kotikestes.
- Igas karbis on 1 (30 mg või 40 mg) või 2 (10 mg) kotikest.

Teavet graanulite manustamiseks ettevalmistamise ning ravimi võtmise või manustamise kohta leiate lõigust „Kasutusjuhend“ allpool.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 54 44

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Kasutusjuhend

Xofluza 10 mg graanulid kotikeses

Xofluza 30 mg graanulid kotikeses

Xofluza 40 mg graanulid kotikeses

baloksaviirmarboxiil



Enne Xofluza ettevalmistamist ja võtmist või manustamist **lugege läbi kogu käesolev kasutusjuhend ja eespool pakendi infolehes toodud teave.**

- Paluge arstil või apteekril näidata, kuidas Xofluzat kasutada.
- Käesolevas kasutusjuhendis sisalduv teave on mõeldud teile või kellelegi, kelle eest te hoolt kannate, kuid kasutusjuhendis ütleme lihtsalt „teie“.

Säilitamine

- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Hoidke Xofluzat alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Tähtis teave, mida peate teadma enne Xofluza ettevalmistamist ja võtmist/manustamist

- **Vältige graanulite (ja pärast segamist saadud vedeliku) kokkupuudet nahaga.**
- Peske käsi enne ja pärast Xofluza kasutamist.
- Enne kasutamist kontrollige kõlblikkusaega ning seda, ega ravim ei ole rikunud. Ärge kasutage ravimit, mille kõlblikkusaeg on möödunud või mis on rikunud.

Xofluza võtmine või manustamine

- Xofluza annus erineb sõltuvalt patsiendi kehakaalust. Vaadake allolevast tabelist. Kui te ei ole ikka kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

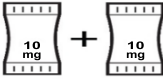
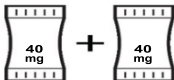
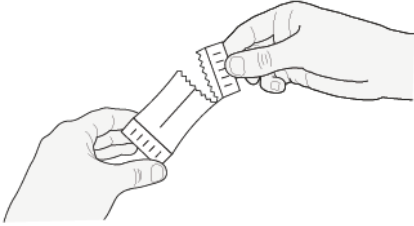
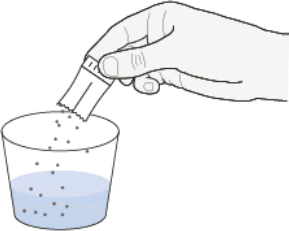
Patsiendi kehakaal	Xofluza annus
Alla 9 kg	2 mg/kg ^a
9 kg kuni alla 15 kg	20 mg (kaks 10 mg kotikest)
15 kg kuni alla 20 kg	30 mg
20 kg kuni alla 80 kg	40 mg
80 kg ja üle selle	80 mg (kaks 40 mg kotikest)

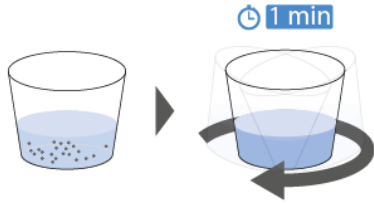
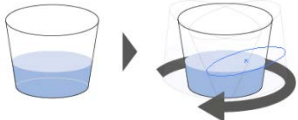
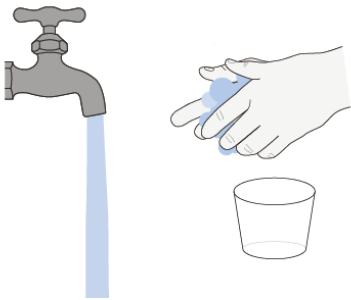
^a Selle annuse peab ette valmistama ja manustama tervishoiutöötaja.

- Xofluzat võetakse üks kord manustatava üksikannusena.
- Te peate segama Xofluza umbes 1 supilusikataie (ligikaudu 15...20 ml) joogiveega.
- Võtke Xofluza sisse kohe pärast segamist.
- Te võite Xofluzat manustada toitesondi kaudu. Xofluza manustamisel toitesondi kaudu järgige oma arsti või apteekri juhiseid.

Xofluza manustamiseks ettevalmistamine

Alla 9 kg kaaluvate patsientide puhul peab ravimi ette valmistama ja manustama tervishoiutöötaja.

1. samm. Peske käed.	
2. samm. Kontrollige oma annust (vt eespool toodud tabel). - Loendage kotikeste arv, mida vajate oma annuse manustamiseks. 20 mg annuse jaoks kasutage kahte 10 mg kotikest. - Manustage mõlema kotikese sisu koos, nagu allpool juhendatud 80 mg annuse jaoks kasutage kahte 40 mg kotikest. - Manustage kotikeste sisu eraldi. Esimese kotikese võtmisel järgige samme 3...9, seejärel korrake samme 3...9 teise kotikese võtmiseks.	20 mg annus  30 mg annus  40 mg annus  80 mg annus 
3. samm. Pange valmis vajalikud vahendid. Vaja on: - teie annuse jaoks vajalik arv kotikesi; - supilusikas; - väike puhas tops, milles on supilusikatäis (15...20 ml) joogivett.	
4. samm. Koputage vastu kotikest (kotikesi), et graanulid liiguksid kotikes(t)e ühte otsa. - Avage kotike(sed) rebides või kääridega lõigates. - Olge ettevaatlik, et te ei lõikaks kääridega graanuleid.	
5. samm. Lisage graanulid topsi, mis sisaldab umbes 15...20 ml joogivett. Koputage vastu kotikest veendumaks, et kõik graanulid on kotikesest eemaldatud.	

6. samm. Keerutage topsi õrnalt 1 minuti jooksul või kuni graanulid on täielikult segunenud.	
7. samm. Jooge kohe.	
8. samm. Täitke tops uuesti umbes 15...20 ml joogiveega. • Keerutage, et topsi jäänud graanulid kätte saada. • Jooge kohe.	
9. samm. Kui topsi on jäänud veel graanuleid, korrake 8. sammu veel üks kord.	
10. samm. Peske puhtaks käed ja kõik Xofluza manustamiseks kasutatud tarvikud.	
11. samm. Visake tühi kotike (tühjad kotikesed) minema vastavalt kohalikele nõuetele.	