

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xofluza 20 mg plėvele dengtos tabletės
Xofluza 40 mg plėvele dengtos tabletės
Xofluza 80 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Xofluza 20 mg

Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg baloksaviro marboksilo.

Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 77,9 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

Xofluza 40 mg

Kiekvienoje tabletėje yra 40 mg baloksaviro marboksilo.

Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 155,8 mg laktozės monohidrato.

Xofluza 80 mg

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg baloksaviro marboksilo.

Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 311,6 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Xofluza 20 mg

Baltos ar šviesiai gelsvos spalvos, pailgos formos, maždaug 8,6 mm ilgio plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „ 772“, o kitoje pusėje – „20“.

Xofluza 40 mg

Baltos ar šviesiai gelsvos spalvos, pailgos formos, maždaug 11,1 mm ilgio plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „BXM40“.

Xofluza 80 mg

Baltos ar šviesiai gelsvos spalvos, pailgos formos, maždaug 16,1 mm ilgio plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „BXM80“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Gripo gydymui

Xofluza skirtas nekomplikuotam gripo gydymui 1 metų ir vyresniems pacientams.

Gripo profilaktikai po kontakto

Xofluza skirtas gripo profilaktikai 1 metų ir vyresniems asmenims po kontakto su sergančiu asmeniu.

Xofluza turi būti vartojamas atsižvelgiant į oficialias rekomendacijas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Gripo gydymui

Vieną baloksaviro marboksilo dozę reikia suvartoti kaip galima greičiau per 48 valandas nuo simptomų pradžios.

Gripo profilaktikai po kontakto

Vieną baloksaviro marboksilo dozę reikia suvartoti kaip galima greičiau per 48 valandas po artimo kontakto su asmeniu, kuriam nustatytas ar įtariamas gripas (žr. 5.1 skyrių).

Suaugusiems, paaugliams, vaikams ir kūdikiams (≥ 1 metų)

Rekomenduojama viena per burną vartojama baloksaviro marboksilo dozė priklauso nuo kūno svorio (žr. 1 lentelę).

Suaugusiems, paaugliams ir vaikams, kurie negali nuryti arba kuriems sunku nuryti tabletes, bei tiems, kuriems reikalingas enterinis vaistinio preparato skyrimas, galima vartoti Xofluza granulių geriamajai suspensijai. Žiūrėkite Xofluza granulių geriamajai suspensijai informacinius dokumentus.

1 lentelė. Baloksaviro marboksilo dozavimas pagal paciento kūno svorį (≥ 1 metų)

Paciento kūno svoris	Rekomenduojama dozė per burną
< 20 kg	Žiūrėkite Xofluza granulių geriamajai suspensijai informacinius dokumentus
Nuo ≥ 20 kg iki < 80 kg	Viena 40 mg dozė, kuri vartojama kaip 1 x 40 mg tabletė ARBA kaip 2 x 20 mg tabletės
≥ 80 kg	Viena 80 mg dozė, kuri vartojama kaip 1 x 80 mg tabletė ARBA kaip 2 x 40 mg tabletės

Nėra klinikinių duomenų apie kartotinės baloksaviro marboksilo dozės vartojimą nekomplikuotam gripo gydymui ar po poveikio profilaktikai bet kuriuo gripo sezonu.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo (A ar B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Baloksaviro marboksilo saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, neiširti.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Baloksaviro marboksilo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 1 metų neiširti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Tabletes reikia vartoti užgeriant vandeniu.

Xofluza galima vartoti valgio metu ar nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

Xofluza negalima vartoti kartu su polivalentinių katijonų sudėtyje turinčiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip vidurius laisvinamaisiais ar antacidiniais vaistiniais preparatais arba kartu su geriamaisiais papildais, kurių sudėtyje yra geležies, cinko, seleno, kalcio ar magnio (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Laktozės netoleravimas

Xofluza sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis baloksavirui marboksilui ar jo veikliajam metabolitui baloksavirui

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra polivalentinių katijonų, gali sumažinti baloksaviro koncentraciją plazmoje. Xofluza negalima vartoti kartu su polivalentinių katijonų turinčiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip vidurius laisvinamaisiais vaistiniais preparatais ar antacidiniais vaistiniais preparatais arba kartu su geriamaisiais papildais, kurių sudėtyje yra geležies, cinko, seleno, kalcio ar magnio.

Imuninis atsakas į gripo virusą

Sąveikos tyrimų tarp vakcinų nuo gripo ir baloksaviro marboksilo neatlikta. Natūraliai įgyto ir eksperimentinio gripo tyrimų duomenimis, gydymas Xofluza nesutrikdė humoralinio antikūnų atsako į gripo infekciją.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie baloksaviro marboksilo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu Xofluza geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar baloksaviro marboksilo ar baloksaviro išsiskiria į motinos pieną. Baloksaviro marboksilo ir jo metabolitų išsiskyre į laktuojančių žiurkių pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar susilaikyti nuo gydymo Xofluza.

Vaisingumas

Su gyvūnais atliktų baloksaviro marboksilo tyrimų duomenimis, nebuvo nustatyta poveikio patinų ar patelių vislumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Xofluza gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Po vaistinio preparato registracijos buvo nustatyta padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant pranešimus apie anafilaksiją ar anafilaksines reakcijas, ir lengvesnių padidėjusio jautrumo reakcijų formų, įskaitant dilgėlinę ir angioneurozinę edemą. Iš šių nepageidaujamų reakcijų tik dilgėlinės atvejų buvo pastebėta atliekant klinikinius tyrimus, o jų apskaičiuotas pasireiškimo dažnis priskirtas kategorijai „nedažnas“.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos baloksavirui marboksilui esant rinkoje (žr. 2 lentelę) remiantis savarankiškais atvejų pranešimais ir neintervencinių tyrimų programos metu pastebėtais atvejais. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases ir apskaičiuotą pasireiškimo dažnį, kuris nurodytas remiantis tokiomis kategorijomis: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas

(nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos suaugusiems, paaugliams ir vaikams po vaistinio preparato registracijos

Organų sistemų klasė (OSK)	Nepageidaujama reakcija (pirmaeilis terminas, MedDRA)	Dažnis
Imuninės sistemos sutrikimai	Anafilaksija	Dažnis nežinomas
	Anafilaksinės reakcijos	Dažnis nežinomas
	Padidėjęs jautrumas	Dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dilgėlinė*	Nedažnas
	Angioneurozinė edema	Dažnis nežinomas

*Dilgėlinės dažnis pagrįstas klinikinių tyrimų su suaugusiaisiais ir paaugliais duomenimis. Klinikinių tyrimų metu nebuvo pranešta apie kitas aukščiau išvardytas NR.

Vaikų populiacija

Baloksaviro marboksilo saugumo savybių pobūdis vaikams (nuo 1 iki < 12 metų) buvo nustatytas remiantis gripo gydymo ir profilaktikos po kontakto tyrimų metu surinktais duomenimis. 3 lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų metu.

Po vaistinio preparato registracijos buvo pranešta apie anafilaksinę reakciją, anafilaksiją, dilgėlinę ir angioneurozinę edemą (veido, vokų ir lūpų patinimą) vaikams (žr. 2 lentelę).

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vaikams klinikinių tyrimų metu

Organų sistemų klasė (OSK)	Nepageidaujama reakcija (pirmaeilis terminas, MedDRA)	Dažnis
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Dažnas
	Vėmimas	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas	Dažnas

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato registracijos buvo gauta pranešimų apie baloksaviro marboksilo perdozavimo atvejus. Daugeliu perdozavimo atvejų nepageidaujamų reakcijų nepasireiškė. Šių duomenų nepakanka, kad būtų galima nustatyti, jog simptomai sietini su perdozavimu.

Valdymas

Specifinio Xofluza priešnuodžio nėra. Perdozavus vaistinio preparato reikia paskirti įprastinių palaikomųjų medicininių priemonių, atsižvelgiant į paciento patiriamus požymius ir simptomus.

Kadangi baloksaviras stipriai jungiasi su serumo baltymais, nesitikima, jog reikšmingas jo kiekis būtų pašalinamas dializės metu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusiniai vaistiniai preparatai, kiti antivirusiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – J05AX25.

Veikimo mechanizmas

Baloksaviras marboksilas yra vaistinio preparato pirmtakas, kuris hidrolizės būdu paverčiamas baloksaviru – veikliąja forma, kuri veikia prieš gripą. Baloksaviras veikia viruso RNR polimerazės komplekso polimerazės rūgštiniame (angl. *polymerase acidic*, PA) vienetą esantį gripo virusui specifinį fermentą galinę endonukleazę (angl. *cap-dependent endonuclease*, CEN); tokiu būdu vaistinis preparatas slopina gripo viruso genomo transkripciją ir slopina gripo viruso replikaciją ir taip slopina gripo viruso genomo transkripciją, todėl slopina gripo viruso replikaciją.

Poveikis in vitro

Fermentų slopinimo tyrime baloksaviro 50% slopinimo koncentracija (EC_{50}) buvo nuo 1,4 iki 3,1 nmol/l gripo A virusams ir nuo 4,5 iki 8,9 nmol/l gripo B virusams.

MDCK ląstelių kultūros tyrimų metu baloksaviro 50 % veiksmingosios koncentracijos (angl. *50 % effective concentration; EC₅₀*) rodmenų mediana buvo 0,73 nmol/l (n = 31; svyravimo ribos: 0,20-1,85 nmol/l) A/H1N1 potipio padermėms, 0,83 nmol/l (n = 33; svyravimo ribos: 0,35-2,63 nmol/l) A/H3N2 potipio padermėms ir 5,97 nmol/l (n = 30; svyravimo ribos: 2,67-14,23 nmol/l) B tipo padermėms.

Virusų titro MDCK ląstelių kultūroje sumažėjimo tyrimo metu nustatyta, kad baloksaviro 90 % veiksmingosios koncentracijos (angl. *90 % effective concentration; EC₉₀*) rodmenys buvo 0,46-0,98 nmol/l svyravimo ribose A/H1N1 ir A/H3N2 potipių virusams, 0,80-3,16 nmol/l ribose paukščių gripo A/H5N1 ir A/H7N9 potipių virusams bei 2,21-6,48 nmol/l ribose B tipo virusams.

Atsparumas

Virusai, kuriuose nustatyta PA/I38T/F/M/N/S mutacija ir kurie buvo atrinkti *in vitro* ar klinikinių tyrimų metu, buvo mažiau jautrūs baloksavirui, o EC_{50} rodmenų pokyčiai buvo 11-57 kartai gripo A virusams ir 2-8 kartai gripo B virusams.

Trijų III fazės tyrimų, kai vaistinio preparato buvo skiriama nekomplikuoto gripo gydymui, duomenimis (žr. toliau), nebuvo nustatyta atsparumo baloksavirui. Dviejų su suaugusiais ir paaugliais atliktų tyrimų duomenimis, gydymo metu atsiradusių PA/I38T/M/N mutacijų buvo nustatyta 36 iš 370 (9,7 %) ir 15 iš 290 (5,2 %) pacientų, kuriems buvo skiriama baloksaviro marboksilo, tačiau šių mutacijų nebuvo nustatyta nė vienam placebo grupės pacientui.

III fazės tyrimo su vaikais duomenimis, gydymo metu atsiradusių PA/I38T/M/S mutacijų buvo nustatyta 11 iš 57 (19,3 %) gripo virusu infekuotų tiriamųjų asmenų baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje.

III fazės tyrimo, kai vaistinio preparato buvo skiriama gripo profilaktikai po kontakto, duomenimis (žr. toliau), PA/I38T/M mutacijų buvo nustatyta 10 iš 374 (2,7 %) baloksaviro marboksilo vartojusių tiriamųjų asmenų. PA/I38 pakaitų sukėlusių mutacijų nebuvo aptikta placebo grupės tiriamiesiems asmenims, išskyrus 2 asmenis, kuriems baloksaviro marboksilo buvo paskirta kaip gelbstinčiojo vaistinio preparato.

Baloksaviras *in vitro* veikia gripo virusus, kurie laikomi atspariais neuraminidazės inhibitoriui, įskaitant padermes, kuriose nustatytos šios mutacijos: H274Y mutacija A/H1N1 potipiui, E119V ir R292K mutacijos A/H3N2 potipiui, R152K ir D198E mutacijos B tipo virusui, H274Y mutacija A/H5N1 potipiui bei R292K mutacija A/H7N9 potipiui.

Klinikiniai tyrimai

Nekomplikuoto gripo gydymui

Suaugusieji ir paaugliai

„Capstone 1“ (1601T0831) buvo III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, Japonijoje ir JAV atliktas klinikinis tyrimas, skirtas įvertinti vienos per burną vartojamos baloksaviro marboksilo tabletinės formos dozės veiksmingumą ir saugumą, lyginant su placebo ir su oseltamiviro poveikiu, kitais atžvilgiais sveikiems nekomplikuotu gripu sergantiems suaugusiems pacientams ir paaugliams (nuo ≥ 12 metų iki ≤ 64 metų). Tiriamojo vaistinio preparato buvo paskirta per 48 valandas nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo. Pacientams atsitiktine tvarka buvo skiriama baloksaviro marboksilo (nuo 40 kg iki < 80 kg svėrusiems pacientams buvo skirta 40 mg dozė, o ≥ 80 kg svėrusiems pacientams buvo skirta 80 mg dozė), po 75 mg oseltamiviro du kartus per parą 5 dienas (tik tuomet, jei pacientų amžius buvo ≥ 20 metų) arba placebo.

Iš viso 1 436 pacientai (iš kurių 118 pacientų buvo nuo ≥ 12 metų iki ≤ 17 metų) buvo įtraukti į tyrimą 2016-2017 metų gripo sezono Šiaurės pusrutulyje metu. Dominuojanti gripo viruso padermė šio tyrimo metu buvo A/H3 potipis (84,8-88,1 %), mažiau paplitę buvo B potipis (8,3-9,0 %) ir A/H1N1pdm potipis (0,5-3,0 %). Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo laikas iki simptomų (kosulio, gerklės skausmo, galvos skausmo, nosies užgulimo, karščiavimo ar šaltkrėčio, raumenų ar sąnarių skausmo bei nuovargio) susilpnėjimo (LISS – laiko iki simptomų susilpnėjimo – rodmuo). Baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje buvo nustatytas statistiškai reikšmingas LISS rodmenų sumažėjimas, lyginant su placebo poveikiu (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. „Capstone 1“ tyrimas: Laikas iki simptomų susilpnėjimo (baloksaviro marboksilo poveikis, lyginant su placebo), ITTI populiacijoje*

Laikas iki simptomų susilpnėjimo (mediana [valandos])			
Baloksaviras marboksilas 40/80 mg (95 % PI) N = 455	Placebas (95 % PI) N = 230	Skirtumas tarp vartojusiųjų baloksaviro marboksilo ir placebo (skirtumo 95 % PI)	p reikšmė
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	26,5 (-35,8; -17,8)	$< 0,0001$

PI – pasikliautinis intervalas

*ITTI: Infekuotųjų populiaciją, kurią kėtinama gydyti, sudarė pacientai, vartoję tiriamąjį vaistinį preparatą su patvirtinta gripo diagnoze. Gripo patvirtinimas buvo pagrįstas RT-PGR rezultatais pirmąją dieną.

Kai duomenys baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje buvo palyginti su vartojusiaisiais oseltamiviro, statistiškai reikšmingo LISS rodmenų skirtumo nenustatyta (atitinkamai 53,5 val., lyginant su 53,8 val.).

LISS mediana (95 % PI) buvo 49,3 (44,0; 53,1) valandos ir 82,1 (69,5; 92,9) valandos pacientams, kuriems simptomai buvo nuo 0 iki ≤ 24 valandų, bei 66,2 (54,4; 74,7) valandos ir 79,4 (69,0; 91,1) valandos pacientams, kuriems simptomai buvo nuo > 24 iki ≤ 48 valandų, atitinkamai vartojant baloksaviro marboksilo ir placebo.

Laiko iki karščiavimo išnykimo mediana baloksaviro marboksilo vartojusiems pacientams buvo 24,5 valandos (95 % PI: 22,6; 26,6), lyginant su 42,0 valandos (95 % PI: 37,4; 44,6) vartojusiesiems placebo. Baloksaviro marboksilo vartojusių pacientų grupėje, lyginant su vartojusiaisiais oseltamiviro, nebuvo nustatyta karščiavimo trukmės skirtumo.

„Capstone 2“ (1602T0832) buvo III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris klinikinis tyrimas, skirtas įvertinti vienos per burną vartojamos baloksaviro marboksilo tabletinės formos dozės veiksmingumą ir saugumą, lyginant su placebo ir su oseltamiviro poveikiu,

nekomplikuotu gripu sergantiems suaugusiems pacientams ir paaugliams (≥ 12 metų), kurie turėjo bent vieną komplikaciją atsiradimo rizikos veiksnį. Pacientai atsitiktine tvarka gavo vieną geriamą baloksaviro marboksilo dozę (pagal svorį, kaip ir Capstone 1), 75 mg oseltamiviro du kartus per parą 5 dienas arba placebo. Tiriamojo vaistinio preparato buvo paskirta per 48 valandas nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo.

Iš visų 2 184 pacientų 59 buvo nuo ≥ 12 metų iki ≤ 17 metų, 446 pacientai – nuo ≥ 65 metų iki ≤ 74 metų, 142 pacientai – nuo ≥ 75 metų iki ≤ 84 metų, o 14 pacientų – ≥ 85 metų. Dominuojančios gripo viruso padermės šio tyrimo metu buvo A/H3 potipis (46,9-48,8 %) ir B tipo gripas (38,3-43,5 %). Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo laikas iki gripo simptomų (kosulio, gerklės skausmo, galvos skausmo, nosies užgulimo, karščiavimo ar šaltkrėčio, raumenų ar sąnarių skausmo bei nuovargio) palengvėjimo (LISP – laiko iki simptomų palengvėjimo – rodmuo). Baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje buvo nustatytas statistiškai reikšmingas LISP rodmenų sumažėjimas, lyginant su placebo poveikiu (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. „Capstone 2“ tyrimas: Laikas iki gripo simptomų palengvėjimo (baloksaviro marboksilo poveikis, lyginant su placebo) ITTI populiacijoje

Laikas iki gripo simptomų palengvėjimo (mediana [valandos])			
Baloksaviras marboksilas 40/80 mg (95 % PI) N = 385	Placebas (95 % PI) N = 385	Skirtumas tarp vartojusiųjų baloksaviro marboksilo ir placebo (skirtumo 95 % PI)	p reikšmė
73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Kai duomenys baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje buvo palyginti su vartojusiaisiais oseltamiviro, statistiškai reikšmingo LISP rodmenų skirtumo nenustatyta (atitinkamai 73,2 val., lyginant su 81,0 val.).

LISP mediana (95 % PI) buvo 68,6 (62,4; 78,8) valandos ir 99,1 (79,1; 112,6) valandos pacientams, kuriems simptomai buvo nuo 0 iki ≤ 24 valandų, bei 79,4 (67,9; 96,3) valandos ir 106,7 (92,7; 125,4) valandos pacientams, kuriems simptomai pasireiškė nuo > 24 iki ≤ 48 valandų, atitinkamai vartojant baloksaviro marboksilo ir placebo.

Pacientams, infekuotiems A/H3 tipo virusu (dominuojančia paderme), LISP mediana buvo trumpesnė baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje, lyginant vartojusiaisiais placebo, tačiau šis laikas nebuvo palygintas su oseltamiviro vartojusiųjų grupe (žr. 6 lentelę). Pacientų, kurie buvo infekuoti B tipo virusu, pogrupyje nustatyta LISP mediana buvo trumpesnė baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje, lyginant tiek su vartojusiaisiais placebo, tiek su oseltamiviro grupe (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Laikas iki simptomų palengvėjimo pagal gripo virusų potipius ITTI populiacijoje

Laikas iki simptomų palengvėjimo (valandos) Mediana [95 % PI]			
Viruso potipis	Baloksaviras marboksilas	Placebas	Oseltamiviras
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

Laiko iki karščiavimo išnykimo mediana baloksaviro marboksilo vartojusiems pacientams buvo 30,8 valandos (95 % PI: 28,2; 35,4), lyginant su 50,7 valandos (95 % PI: 44,6; 58,8) vartojusiems placebo. Baloksaviro marboksilo ir oseltamiviro vartojusių pacientų grupėse nebuvo pastebėta aiškaus skirtumo.

Bendras su gripu susijusių komplikacijų (mirties, hospitalizavimo, sinusito, viduriniojo otito, bronchito ir [arba] pneumonijos) pasireiškimo dažnis buvo 2,8 % (11 iš 388 pacientų) baloksaviro marboksilo vartojusių grupėje, lyginant su 10,4 % (40 iš 386 pacientų) placebo grupėje ir 4,6 % (18 iš 389 pacientų) oseltamiviro vartojusių grupėje. Mažesnę bendrąją su gripu susijusių komplikacijų pasireiškimo dažnį baloksaviro marboksilo vartojusių grupėje, lyginant su placebo grupe, daugiausia lėmė mažesni bronchito (atitinkamai 1,8 %, lyginant su 6,0 %) ir sinusito (atitinkamai 0,3 %, lyginant su 2,1 %) dažniai.

Vaikų populiacija (nuo 1 iki < 12 metų)

„Ministone-2“ (CP40563) buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamas tyrimas, skirtas įvertinti vienos per burną vartojamos baloksaviro marboksilo granulių geriamajai suspensijai formos dozės saugumą, veiksmingumą ir farmakokinetiką, lyginant su oseltamiviro poveikiu, kitais atžvilgiais sveikiems vaikams (nuo 1 iki < 12 metų), kuriems pasireiškė į gripą panašių simptomų.

Iš viso 173 pacientai atsitiktine tvarka santykiu 2:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta viena per burną vartojama baloksaviro marboksilo dozė pagal kūno svorį (2 mg/kg pacientams, sveriantiems < 20 kg, arba 40 mg pacientams, sveriantiems ≥ 20 kg) arba 5 dienas buvo skiriama oseltamiviro (dozė parinkta pagal kūno svorį). Prireikus pacientams galėjo būti skiriama paracetamolio. Į šį tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie turėjo komplikacijų atsiradimo rizikos veiksnių (14 % (25 iš 173)), tačiau jų būklė turėjo būti gerai kontroliuojama. Dominuojanti gripo viruso padermė šio tyrimo metu buvo A/H3N2 potipis. Pagrindinis tikslas buvo palyginti vienos baloksaviro marboksilo dozės saugumo savybes su 5 dienas du kartus per parą vartojamo oseltamiviro savybėmis. Antrinis tikslas buvo palyginti baloksaviro marboksilo ir oseltamiviro veiksmingumą, remiantis veiksmingumo vertinamosiomis baigtimis, įskaitant laiką iki gripo požymių ir simptomų (kosulio ir nosies simptomų) palengvėjimo, laiką iki normalios sveikatos būklės ir aktyvumo atsistatymo bei karščiavimo trukmę.

Laiko iki gripo požymių ir simptomų palengvėjimo rodmenys baloksaviro marboksilo vartojusių grupėje (mediana 138,1 valandos [95 % PI: 116,6; 163,2]) ir oseltamiviro grupėje (mediana 150 valandų [95 % PI: 115,0; 165,7]) buvo panašūs, žr. 7 lentelę.

7 lentelė. Laikas iki gripo požymių ir simptomų palengvėjimo ITTI populiacijoje

Laikas iki gripo simptomų palengvėjimo (mediana [valandos])	
Baloksaviras marboksilas (95 % PI) N = 80	Oseltamiviras (95 % PI) N = 43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Karščiavimo trukmės mediana buvo panaši, lyginant baloksaviro marboksilo vartojusių pacientų grupę (41,2 valandos [95 % PI: 24,5; 45,7]) ir oseltamiviro vartojusių grupę (46,8 valandos [95 % PI: 30,0; 53,5]).

Bendras su gripu susijusių komplikacijų (mirties, hospitalizavimo, pneumonijos, bronchito, sinusito, viduriniojo otito, encefalito ar encefalopatijos, febrilinių traukulių, miozito) pasireiškimo dažnis buvo 7,4 % (6 pacientams iš 81) baloksaviro marboksilo vartojusių grupėje ir 7 % (3 pacientams iš 43) oseltamiviro vartojusių grupėje. Viduriniojo otito pasireiškimo dažnis buvo 3,7 % (3 pacientams

iš 81) baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje ir 4,7 % (2 pacientams iš 43) oseltamiviro vartojusiųjų grupėje. Baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje pasireiškė po vieną sinusito, pneumonijos ir bronchito atvejį, o febrilinių traukulių pasireiškė vienam pacientui oseltamiviro grupėje.

Gripo profilaktikai po kontakto

1719T0834 tyrimas buvo III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, 749 tiriamiesiems asmenims Japonijoje atliktas klinikinis tyrimas, skirtas įvertinti vienos per burną vartojamos baloksaviro marboksilo tabletinės arba granulių geriamajai suspensijai formos dozės veiksmingumą ir saugumą, lyginant su placebo poveikiu, gripo profilaktikai po kontakto. Tiriamieji asmenys turėjo kontaktą su gripo virusu infekuotais namiškiais.

607 tiriamiesiems asmenims, kurie buvo > 12 metų, bei 142 tiriamiesiems asmenims, kurie buvo nuo 1 iki < 12 metų, buvo paskirta arba baloksaviro marboksilo dozė atsižvelgiant į kūno svorį kaip ir gripo gydymui skirtų klinikinių tyrimų metu, arba placebo. Dauguma tiriamųjų asmenų (73,0 %) į tyrimą buvo įtraukti per 24 valandas nuo gripo simptomų pasireiškimo gripu susirgusiems jų namiškiams. Dominuojančios gripo viruso padermės, šio tyrimo metu nustatytos juo infekuotiems pacientams, buvo A/H3 potipis (48,6 %) ir A/H1N1pdm potipis (47,5 %), o mažiau paplitęs buvo gripas B (0,7 %).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo kontaktavusiųjų tiriamųjų asmenų dalis, kurie buvo infekuoti gripo virusu bei kuriems pasireiškė karščiavimas ir bent vienas kvėpavimo sutrikimų simptomas laikotarpiu nuo 1-osios iki 10-osios dienos.

Nustatyta statistiškai reikšmingai mažesnė tiriamųjų asmenų dalis, kuriems laboratoriniais tyrimais buvo patvirtinta klinikinė gripo diagnozė: sumažėjimas nuo 13,6 % placebo grupėje iki 1,9 % baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. Tiriamųjų asmenų dalis, kuriems nustatytas gripo virusas, karščiavimas ir bent vienas kvėpavimo sutrikimų simptomas (baloksaviro marboksilo poveikis, lyginant su placebo)

Tiriamųjų asmenų dalis, kuriems nustatytas gripo virusas, karščiavimas ir bent vienas kvėpavimo sutrikimų simptomas (%), mITT populiacija			
Baloksaviras marboksilas (95 % PI)	Placebas (95 % PI)	Koreguotasis rizikos santykis (95 % PI)	p reikšmė
N = 374 1,9 (0,8; 3,8)	N = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
≥ 12 metų tiriamųjų asmenų dalis, kuriems nustatytas gripo virusas, karščiavimas ir bent vienas kvėpavimo sutrikimų simptomas (%)			
N = 303 1,3 (0,4; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Nuo 1 iki < 12 metų tiriamųjų asmenų dalis, kuriems nustatytas gripo virusas, karščiavimas ir bent vienas kvėpavimo sutrikimų simptomas (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: pakeistas gydymas. Į mITT populiaciją buvo įtraukti visi atsitiktinės atrankos tiriamieji, kurie vartojo tiriamąjį vaistinį preparatą ir turėjo gripu infekuotų pacientų namų sąlygomis duomenis po pradinio tyrimo. mITT populiacija buvo analizuojama kaip atsitiktinė

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Xofluza tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gripo gydymo ir gripo profilaktikos indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Suvertotas per burną baloksaviras marboksilas ekstensyviai konvertuojamas į jo veiklųjį metabolitą baloksavirą. Baloksaviro marboksilo koncentracija plazmoje yra labai nedidelė ar mažesnė už kiekybinio nustatymo ribą (< 0,100 ng/ml).

Per burną suvartojus vieną 80 mg baloksaviro marboksilo dozę, nevalgius nustatytas laikas iki didžiausios koncentracijos plazmoje susidarymo (T_{max}) yra maždaug 4 valandos. Per burną suvartojus baloksaviro marboksilo, absoliutusias biologinis baloksaviro prieinamumas nenustatytas.

Maisto įtaka

Maisto įtakos tyrimo, kai baloksaviro marboksilo buvo skiriama sveikiems savanoriams asmenims nevalgius arba valgio metu (kartu su maždaug 400-500 kcal maisto, įskaitant 150 kcal riebalų), duomenys rodo, kad valgio metu baloksaviro C_{max} ir AUC rodmenys sumažėjo atitinkamai 48 % ir 36 %. Valgio metu nustatytas T_{max} rodmuo nepakito. Klinikinių tyrimų metu jokių kliniškai reikšmingų veiksmingumo skirtumų nebuvo nustatyta, vartojant baloksavirą valgio metu ar nevalgius.

Pasiskirstymas

Atlikto *in vitro* tyrimo duomenimis, prie žmogaus plazmos baltymų daugiausia albumino prisijungia 92,9-93,9 % baloksaviro. Per burną suvartojus vieną baloksaviro marboksilo dozę, menamas baloksaviro pasiskirstymo tūris terminalinės eliminacijos fazės metu (V_z/F) yra maždaug 1 180 litrų baltaodžiams asmenims ir 647 litrai japonams.

Biotransformacija

Baloksaviras daugiausia metabolizuojamas veikiant UGT1A3 izofermentui ir susidarant gliukuronidui bei tik nedaug dalyvaujant CYP3A4 izofermentui ir susidarant sulfoksidui.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimai

Remiantis *in vitro* ir *in vivo* atliktų vaistinių preparatų sąveikos tyrimų duomenimis nesitikima, kad baloksaviras marboksilas ir baloksaviras slopintų CYP ar UGT šeimų izofermentus arba reikšmingai sužadintų CYP fermentus.

Remiantis *in vitro* atliktų vaistinių preparatų pernašos tyrimų ir *in vivo* atliktų vaistinių preparatų sąveikos tyrimų duomenimis, nesitikima reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp baloksaviro marboksilo ar baloksaviro ir vaistinių preparatų, kurie yra šių pernašos sistemų substratais: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ar MATE2K.

Ekskrecija

Per burną paskyrus vieną 40 mg [^{14}C] žymėto baloksaviro marboksilo dozę, su išmatomis pašalintas bendrasis radioaktyvumas sudarė 80,1 % paskirtos dozės dalį, tuo tarpu su šlapimu buvo pašalinta 14,7 % dozės (3,3 % ir 48,7 % paskirtos dozės buvo pašalinta atitinkamai su šlapimu ir išmatomis baloksaviro pavidalu).

Eliminacija

Per burną suvartojus vieną baloksaviro marboksilo dozę, menamas baloksaviro galutinės pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2,z}$) baltaodžiams suaugusiems asmenims, paaugliams ir vaikams yra atitinkamai 79,1, 50,3 ir 29,4 valandos.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Per burną suvartojus vieną baloksaviro marboksilo dozę nustatyta, kad baloksavirui būdinga tiesinis farmakokinetikos pobūdis, kai skiriamos nuo 6 mg iki 80 mg dozės.

Ypatingos populiacijos

Kūno svoris

Remiantis populiacijų farmakokinetikos analizės duomenimis nustatyta, kad kūno svoris yra reikšmingas baloksaviro farmakokinetikos kovariantinis veiksnys. Baloksaviro marboksilo dozavimo rekomendacijos tiek suaugusiems pacientams, tiek ir vaikams yra pagrįstos kūno svoriu (žr. 4.2 skyrių).

Lytis

Remiantis populiacijų farmakokinetikos analizės duomenimis nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingos lyties įtakos baloksaviro farmakokinetikos savybėms. Atsižvelgiant į lytį, dozės koreguoti nereikia.

Rasė

Remiantis populiacijų farmakokinetikos analizės duomenimis, kartu su kūno svoriu pacientų rasė yra kovariantinis veiksnys, turintis įtakos per burną suvartoto baloksaviro klirensui (CL/F); tačiau atsižvelgiant į rasę, baloksaviro marboksilo dozės koreguoti nereikia.

Amžius

Remiantis populiacijų farmakokinetikos analizės duomenimis, gautais analizuojant baloksaviro koncentracijas plazmoje iš klinikinių tyrimų su 1-64 metų asmenimis, nebuvo nustatyta, jog amžius būtų reikšmingas kovariantinis veiksnys, įtakojantis baloksaviro farmakokinetikos savybes.

Vaikų populiacija

Baloksaviro farmakokinetikos duomenys, gauti iš pacientų, kurių amžius buvo nuo 1 iki < 12 metų, rodo, kad pagal kūno svorį skiriamas dozavimas (2 mg/kg iki 20 kg sveriantiems pacientams ir 40 mg sveriantiems $\geq$ 20 kg) lemia panašias baloksaviro ekspozicijas visų kūno svorio kategorijų vaikams, o taip pat panašias ekspozicijas kaip ir susidarančios skiriant 40 mg baloksaviro marboksilo dozę suaugusiems pacientams ir paaugliams.

Baloksaviro farmakokinetikos savybės jaunesniems kaip 1 metų vaikams neištirtos.

Senyvi pacientai

Farmakokinetikos duomenys, gauti iš 181 paciento, kuris buvo $\geq$ 65 metų amžiaus, rodo, kad ekspozicija baloksavirui plazmoje buvo panaši kaip ir nustatytoji pacientams nuo $\geq$ 12 metų iki 64 metų amžiaus.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A ar B klasės pagal *Child-Pugh*), nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų baloksaviro farmakokinetikos skirtumų, lyginant su sveikais palyginamaisiais asmenimis, kurių kepenų funkcija buvo normali.

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato farmakokinetika neištirta (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Sutrikusios inkstų funkcijos įtaka baloksavio marboksilo ar baloksavio farmakokinetikai neiširta. Nesitikima, kad dėl inkstų funkcijos sutrikimo pakistų baloksavio marboksilo ar baloksavio eliminacija.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastų farmakologinio saugumo, ūminio ir kartotinių dozių toksiškumo iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkėms buvo nustatyti pailgėję protrombino laiko (PL) ir ADTL (aktyvuoto dalinio tromboplastino laiko) rodmenys, kai joms ekspozicija buvo bent jau lygi žmonėms nustatamai ekspozicijai (remiantis AUC_{0-24 val.} rodmeniu) ir kai tyrimai buvo atliekami specifinėmis eksperimentinėmis sąlygomis, t. y. preparato skiriant neėdus ir duodant arba autoklavuoto, arba spinduliuote apdoroto maisto, dėl ko buvo sukeltos vitamino K stokos ar nepakankamumo būklės. Toks poveikis nebuvo nustatytas tyrimų su beždžionėmis metu, kai jų trukmė buvo iki 4 savaičių ir kai buvo tiriamos didžiausios dozės, kurios atitinka iki 8 kartų didesnę nei žmonėms nustatoma ekspozicija (remiantis AUC_{0-24 val.} rodmeniu). Minėtas poveikis vertinamas kaip ribotos klinikinės reikšmės.

Baloksavio marboksilo kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

Nebuvo nustatyta vaistinio preparato pirmtako baloksavio marboksilo ir jo veikliosios formos baloksavio genotoksinio poveikio, kadangi atlikus bakterijų atvirkštinių mutacijų tyrimus ir žinduolių ląstelių kultūrų mikrobranduolių tyrimus, šių tyrimų rezultatai buvo neigiami, o taip pat nebuvo nustatyta neigiamo baloksavio marboksilo poveikio *in vivo* atlikus graužikų mikrobranduolių tyrimą.

Nebuvo nustatyta poveikio vislumui, kai žiurkių patinams ir patelėms per burną buvo paskirtos baloksavio marboksilo dozės, kurios lėmė iki 5 kartų didesnę ekspoziciją nei žmonėms nustatoma ekspozicija (remiantis AUC_{0-24 val.} rodmeniu).

Baloksavio marboksilo vartojimas nesukėlė apsigimimų žiurkėms ar triušiams.

Baloksavio marboksilo poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimo duomenimis, žiurkėms preparato skiriant per burną kasdien nuo 6-osios iki 17-osios gestacijos dienos, nebuvo nustatyta toksinio poveikio patelėms ar vaisiams požymių, kai buvo tiriamos didžiausios dozės, kurios lėmė iki 5 kartų didesnę ekspoziciją nei žmonėms nustatoma ekspozicija (remiantis AUC_{0-24 val.} rodmeniu).

Triušiams skiriant dozes, atitinkančias 14 kartų didesnę ekspoziciją nei žmonėms susidaranti ekspozicija (remiantis AUC_{0-24 val.} rodmeniu po didžiausios žmogui rekomenduojamos dozės vartojimo), sukėlė toksinį poveikį patelėms, kai buvo nustatyta persileidimų atvejų, bei reikšmingai padidino skeleto pokyčių dažnį vaisiams (kai buvo nustatyta kaklinių šonkaulių). Šie skeleto pokyčiai rezorbavosi augant gretimam kaklo slanksteliui. Triušiams skiriant dozę, atitinkančią 6 kartus didesnę ekspoziciją nei žmonėms susidaranti ekspozicija (remiantis AUC_{0-24 val.} rodmeniu), nepageidaujamų reiškinių nenustatyta.

Su žiurkėmis atlikto poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimo duomenimis, nebuvo nustatyta su preparato poveikiu susijusių nepageidaujamų reiškinių patelėms ir jaunikliams, kai buvo tiriamos didžiausios dozės, kurios atitinka iki 5 kartų didesnę ekspoziciją nei žmonėms nustatoma ekspozicija (remiantis AUC_{0-24 val.} rodmeniu).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Laktozė monohidratas
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Povidonas K25 (E1201)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Natrio stearilfumaratas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Talkas (E553b)
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Xofluza 20 mg ir 40 mg plėvele dengtos tabletės
5 metai

Xofluza 80 mg plėvele dengtos tabletės
3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Lizdinė plokštelė (OPA/Aluminio folijos/PVC, padengta aliuminio folijos izoliaciniu sluoksniu).

Pakuotės dydžiai

Xofluza 20 mg plėvele dengtos tabletės

1 lizdinė plokštelė, kurioje yra 2 plėvele dengtos tabletės.

Xofluza 40 mg plėvele dengtos tabletės

1 lizdinė plokštelė, kurioje yra 1 plėvele dengta tabletė.
1 lizdinė plokštelė, kurioje yra 2 plėvele dengtos tabletės.

Xofluza 80 mg plėvele dengtos tabletės

1 lizdinė plokštelė, kurioje yra 1 plėvele dengta tabletė.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. sausio 7 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokiais įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xofluza 2 mg/ml granulės geriamajai suspensijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename buteliuke yra 40 mg baloksaviro marboksilo (*baloxavirum marboxilum*). Praskiedus 20 ml geriamojo vandens, susidaro 2 mg/ml geriamoji suspensija.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

20 ml geriamosios suspensijos yra 1,03 mmol (arba 23,6 mg) natrio ir 700 mg maltitolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Granulės geriamajai suspensijai.

Baltos ar šviesiai geltonos spalvos granulės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Gripo gydymui

Xofluza skirtas nekomplikuoto gripo gydymui 1 metų ir vyresniems pacientams.

Gripo profilaktikai po kontakto

Xofluza skirtas gripo profilaktikai 1 metų ir vyresniems asmenims po kontakto su sergančiu asmeniu.

Xofluza turi būti vartojamas atsižvelgiant į oficialias rekomendacijas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Gripo gydymui

Vieną baloksaviro marboksilo dozę reikia suvartoti kaip galima greičiau per 48 valandas nuo simptomų pradžios.

Gripo profilaktikai po kontakto

Vieną baloksaviro marboksilo dozę reikia suvartoti kaip galima greičiau per 48 valandas po artimo kontakto su asmeniu, kuriam nustatytas ar įtariamas gripas (žr. 5.1 skyrių).

Suaugusiems, paaugliams, vaikams ir kūdikiams (≥ 1 metų)

Rekomenduojama viena per burną vartojama baloksaviro marboksilo dozė priklauso nuo kūno svorio (žr. 1 lentelę).

Suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams, kurie sveria ≥ 20 kg ir kurie gali nuryti tabletes, galima vartoti Xofluza tabletes, skiriant 40 mg arba 80 mg dozę, priklausomai nuo paciento kūno svorio. Dozavimo informacija nurodyta Xofluza tablečių preparato charakteristikų santraukoje.

1 lentelė. Baloksaviro marboksilo dozavimas pagal paciento kūno svorį (≥ 1 metų)

Kūno svoris	Rekomenduojama viena geriamosios suspensijos dozė	Geriamosios suspensijos tūris*
< 20 kg	2 mg/kg kūno svorio	1 ml kilogramui kūno svorio
Nuo ≥ 20 kg iki < 80 kg	40 mg	20 ml
≥ 80 kg	80 mg	40 ml**

* Praskiestos suspensijos tūris buteliuke yra 22 ml. Tikslų vartojamos suspensijos tūrį reikia išmatuoti naudojant dėžutėje esantį geriamosios dozės skaičiuoklį. Pvz., 20 ml suspensijos yra rekomenduojama vienkartinė 40 mg dozė

** Dozei pasiekti reikia 2 buteliukų Xofluza granulių geriamajai suspensijai.

Nėra klinikinių duomenų apie kartotinės baloksaviro marboksilo dozės vartojimą nekomplikuoto gripo gydymui ar po poveikio profilaktikai bet kuriuo gripo sezonu.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo (A ar B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Baloksaviro marboksilo saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, neištirti.

Sutrikusi inkstų funkcija Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Baloksaviro marboksilo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 1 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną arba enteriniu būdu.

Xofluza galima vartoti nevalgius arba pavalgius (žr. 5.2 skyrių). Granulių geriamajai suspensijai ir paruoštos geriamosios suspensijos negalima maišyti su maistu. Bet koks maišymas, neatitinkantis rekomendacijų, yra sveikatos priežiūros specialisto arba vartotojo atsakomybė.

Xofluza negalima vartoti kartu su polivalentinių katijonų sudėtyje turinčiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip vidurius laisvinamaisiais ar antacidiniais vaistiniais preparatais arba kartu su geriamaisiais papildais, kurių sudėtyje yra geležies, cinko, seleno, kalcio ar magnio (žr. 4.5 skyrių).

Rekomenduojama, kad Xofluza granules geriamajai suspensijai prieš išduodamas praskiestų sveikatos priežiūros specialistas. Jeigu geriamąją suspensiją skiedžia pats pacientas ar jo globėjas, būtina jiems nurodyti, kad prieš ruošdami ir vartodami vaistinį preparatą perskaitytų naudojimo instrukcijas.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Praskiesta geriamoji suspensija yra pilkšvai baltos ar šviesiai gelsvos spalvos neskaidri suspensija.

Rekomenduojamą dozę galima paskirti per enterinės mitybos vamzdelį. Prieš paskiriant Xofluza ir po to vamzdelį reikia praplauti vandeniu. Laikykitės mitybos vamzdelio gamintojo pateiktųjų instrukcijų dėl vaistinio preparato skyrimo, žr. 6.6 skyrių.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Natris

Šio vaistinio preparato 20 ml geriamosios suspensijos yra 23,6 mg natrio, tai atitinka 1,2 % didžiausios Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Maltitolis

Šio vaistinio preparato 20 ml geriamosios suspensijos yra 700 mg maltitolio. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis baloksavirui marboksilui ar jo veikliajam metabolitui baloksavirui

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra polivalentinių katijonų, gali sumažinti baloksaviro koncentraciją plazmoje. Xofluza negalima vartoti kartu su polivalentinių katijonų turinčiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip vidurius laisvinamaisiais vaistiniais preparatais ar antacidiniais vaistiniais preparatais arba kartu su geriamaisiais papildais, kurių sudėtyje yra geležies, cinko, seleno, kalcio ar magnio.

Imuninis atsakas į gripo virusą

Sąveikos tyrimų tarp vakcinų nuo gripo ir baloksaviro marboksilo neatlikta. Natūraliai įgyto ir eksperimentinio gripo tyrimų duomenimis, gydymas Xofluza nesutrikdė humoralinio antikūnų atsako į gripo infekciją.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie baloksaviro marboksilo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu Xofluza geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar baloksaviro marboksilo ar baloksaviro išsiskiria į motinos pieną. Baloksaviro marboksilo ir jo metabolitų išsiskyrė į laktuojančių žiurkių pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar susilaikyti nuo gydymo Xofluza.

Vaisingumas

Su gyvūnais atliktų baloksaviro marboksilo tyrimų duomenimis, nebuvo nustatyta poveikio patinų ar patelių vislumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Xofluza gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Po vaistinio preparato registracijos buvo nustatyta padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant pranešimus apie anafilaksiją ar anafilaksinės reakcijas, ir lengvesnių padidėjusio jautrumo reakcijų formų, įskaitant dilgėlinę ir angioneurozinę edemą. Iš šių nepageidaujamų reakcijų tik dilgėlinės atvejų buvo pastebėta atliekant klinikinius tyrimus, o jų apskaičiuotas pasireiškimo dažnis priskirtas kategorijai „nedažnas“.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos baloksavirą marboksilą pateikus į rinką (žr. 2 lentelę) remiantis savarankiškais atvejų pranešimais ir neintervencinių tyrimų programos metu pastebėtais atvejais. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases ir apskaičiuotą pasireiškimo dažnį, kuris nurodytas remiantis tokiomis kategorijomis: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos suaugusiems, paaugliams ir vaikams po vaistinio preparato registracijos

Organų sistemų klasė (OSK)	Nepageidaujama reakcija (pirmaeilis terminas, MedDRA)	Dažnis
Imuninės sistemos sutrikimai	Anafilaksija	Dažnis nežinomas
	Anafilaksinės reakcijos	Dažnis nežinomas
	Padidėjęs jautrumas	Dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dilgėlinė*	Nedažnas
	Angioneurozinė edema	Dažnis nežinomas

*Dilgėlinės dažnis pagrįstas klinikinių tyrimų su suaugusiais ir paaugliais duomenimis. Klinikinių tyrimų metu nebuvo pranešta apie kitus aukščiau išvardytus NR.

Vaikų populiacija

Baloksaviro marboksilo saugumo savybių pobūdis vaikams (nuo 1 iki < 12 metų) buvo nustatytas remiantis gripo gydymo ir profilaktikos po kontakto tyrimų metu surinktais duomenimis. 3 lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų metu.

Po vaistinio preparato registracijos buvo pranešta apie anafilaksinę reakciją, anafilaksiją, dilgėlinę ir angioneurozinę edemą (veido, vokų ir lūpų patinimą) vaikams (žr. 2 lentelę).

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vaikams klinikinių tyrimų metu

Organų sistemų klasė (OSK)	Nepageidaujama reakcija (pirmasis terminas, MedDRA)	Dažnis
Virškinimo trakto sutrikimai	<u>Viduriavimas</u>	<u>Dažnas</u>
	<u>Vėmimas</u>	<u>Dažnas</u>
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	<u>Išbėrimas</u>	<u>Dažnas</u>

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato registracijos buvo gauta pranešimų apie baloksaviro marboksilo perdozavimo atvejus. Daugeliu perdozavimo atvejų nepageidaujamų reakcijų nepasireiškė. Šių duomenų nepakanka, kad būtų galima nustatyti, jog simptomai sietini su perdozavimu.

Valdymas

Specifinio Xofluza priešnuodžio nėra. Perdozavus vaistinio preparato reikia paskirti įprastinių palaikomųjų medicininių priemonių, atsižvelgiant į paciento patiriamus požymius ir simptomus.

Kadangi baloksaviras stipriai jungiasi su serumo baltymais, nesitikima, jog reikšmingas jo kiekis būtų pašalinamas dializės metu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusiniai vaistiniai preparatai, kiti antivirusiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – J05AX25.

Veikimo mechanizmas

Baloksaviras marboksilas yra vaistinio preparato pirmtakas, kuris hidrolizės būdu paverčiamas baloksaviru – veikliąja forma, kuri veikia prieš gripą. Baloksaviras veikia viruso RNR polimerazės komplekso polimerazės rūgštiniame (angl. *polymerase acidic*, PA) vienetą esantį gripo virusui specifinį fermentą galinę endonukleazę (angl. *cap-dependent endonuclease*, CEN); tokiu būdu vaistinis preparatas slopina gripo viruso genomo transkripciją ir slopina gripo viruso replikaciją ir taip slopina gripo viruso genomo transkripciją, todėl slopina gripo viruso replikaciją.

Poveikis in vitro

Fermentų slopinimo tyrime baloksaviro 50% slopinimo koncentracija (EC_{50}) buvo nuo 1,4 iki 3,1 nmol/l gripo A virusams ir nuo 4,5 iki 8,9 nmol/l gripo B virusams.

MDCK ląstelių kultūros tyrimų metu baloksaviro 50 % veiksmingosios koncentracijos (angl. 50 % *effective concentration*; EC_{50}) rodmenų mediana buvo 0,73 nmol/l (n = 31; svyravimo ribos: 0,20-1,85 nmol/l) A/H1N1 potipio padermėms, 0,83 nmol/l (n = 33; svyravimo ribos: 0,35-2,63 nmol/l) A/H3N2 potipio padermėms ir 5,97 nmol/l (n = 30; svyravimo ribos: 2,67-14,23 nmol/l) B tipo padermėms.

Virusų titro MDCK ląstelių kultūroje sumažėjimo tyrimo metu nustatyta, kad baloksaviro 90 % veiksmingosios koncentracijos (angl. 90 % effective concentration; EC₉₀) rodmenys buvo 0,46-0,98 nmol/l svyravimo ribose A/H1N1 ir A/H3N2 potipių virusams, 0,80-3,16 nmol/l ribose paukščių gripo A/H5N1 ir A/H7N9 potipių virusams bei 2,21-6,48 nmol/l ribose B tipo virusams.

Atsparumas

Virusai, kuriuose nustatyta PA/I38T/F/M/N/S mutacija ir kurie buvo atrinkti *in vitro* ar klinikinių tyrimų metu, buvo mažiau jautrūs baloksavirui, o EC₅₀ rodmenų pokyčiai buvo 11-57 kartai gripo A virusams ir 2-8 kartai gripo B virusams.

Trijų III fazės tyrimų, kai vaistinio preparato buvo skiriama nekomplikuoto gripo gydymui, duomenimis (žr. toliau), nebuvo nustatyta atsparumo baloksavirui. Dviejų su suaugusiais ir paaugliais atliktų tyrimų duomenimis, gydymo metu atsiradusių PA/I38T/M/N mutacijų buvo nustatyta 36 iš 370 (9,7 %) ir 15 iš 290 (5,2 %) pacientų, kuriems buvo skiriama baloksaviro marboksilo, tačiau šių mutacijų nebuvo nustatyta nė vienam placebo grupės pacientui.

III fazės tyrimo su vaikais duomenimis, gydymo metu atsiradusių PA/I38T/M/S mutacijų buvo nustatyta 11 iš 57 (19,3 %) gripo virusu infekuotų tiriamųjų asmenų baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje.

III fazės tyrimo, kai vaistinio preparato buvo skiriama gripo profilaktikai po kontakto, duomenimis (žr. toliau), PA/I38T/M mutacijų buvo nustatyta 10 iš 374 (2,7 %) baloksaviro marboksilo vartojusių tiriamųjų asmenų. PA/I38 pakaitų sukėlusių mutacijų nebuvo aptikta placebo grupės tiriamiesiems asmenims, išskyrus 2 asmenis, kuriems baloksaviro marboksilo buvo paskirta kaip gelbstinčiojo vaistinio preparato.

Baloksaviras *in vitro* veikia gripo virusus, kurie laikomi atspariais neuraminidazės inhibitoriui, įskaitant padermes, kuriose nustatytos šios mutacijos: H274Y mutacija A/H1N1 potipiui, E119V ir R292K mutacijos A/H3N2 potipiui, R152K ir D198E mutacijos B tipo virusui, H274Y mutacija A/H5N1 potipiui bei R292K mutacija A/H7N9 potipiui.

Klinikiniai tyrimai

Nekomplikuoto gripo gydymui

Suaugusieji ir paaugliai

„Capstone 1“ (1601T0831) buvo III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, Japonijoje ir JAV atliktas klinikinis tyrimas, skirtas įvertinti vienos per burną vartojamos baloksaviro marboksilo tabletinės formos dozės veiksmingumą ir saugumą, lyginant su placebo ir su oseltamiviro poveikiu, kitais atžvilgiais sveikiems nekomplikuotu gripu sergantiems suaugusiems pacientams ir paaugliams (nuo ≥ 12 metų iki ≤ 64 metų). Tiriamojo vaistinio preparato buvo paskirta per 48 valandas nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo. Pacientams atsitiktine tvarka buvo skiriama baloksaviro marboksilo (nuo 40 kg iki < 80 kg svėrusiems pacientams buvo skirta 40 mg dozė, o ≥ 80 kg svėrusiems pacientams buvo skirta 80 mg dozė), po 75 mg oseltamiviro du kartus per parą 5 dienas (tik tuomet, jei pacientų amžius buvo ≥ 20 metų) arba placebo.

Iš viso 1 436 pacientai (iš kurių 118 pacientų buvo nuo ≥ 12 metų iki ≤ 17 metų) buvo įtraukti į tyrimą 2016-2017 metų gripo sezono Šiaurės pusrutulyje metu. Dominuojanti gripo viruso padermė šio tyrimo metu buvo A/H3 potipis (84,8-88,1 %), mažiau paplitę buvo B potipis (8,3-9,0 %) ir A/H1N1pdm potipis (0,5-3,0 %). Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo laikas iki simptomų (kosulio, gerklės skausmo, galvos skausmo, nosies užgulimo, karščiavimo ar šaltkrėčio, raumenų ar sąnarių skausmo bei nuovargio) susilpnėjimo (LISS – laiko iki simptomų susilpnėjimo – rodmuo). Baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje buvo nustatytas statistiškai reikšmingas LISS rodmens sumažėjimas, lyginant su placebo poveikiu (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. „Capstone 1“ tyrimas: Laikas iki simptomų susilpnėjimo (baloksaviro marboksilo poveikis, lyginant su placebo) ITTI pacientams *

Laikas iki simptomų susilpnėjimo (mediana [valandos])			
Baloksaviras marboksilas 40/80 mg (95 % PI) N = 455	Placebas (95 % PI) N = 230	Skirtumas tarp vartojusiųjų baloksaviro marboksilo ir placebo (skirtumo 95 % PI)	p reikšmė
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

PI – pasikliautinis intervalas

*ITTI: Infekuotųjų populiaciją, kurią ketinama gydyti, sudarė pacientai, vartoję tiriamąjį vaistinį preparatą su patvirtinta gripo diagnoze. Gripo patvirtinimas buvo pagrįstas RT-PGR rezultatais pirmąją dieną.

Kai duomenys baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje buvo palyginti su vartojusiais oseltamiviro, statistiškai reikšmingo LISS rodmenų skirtumo nenustatyta (atitinkamai 53,5 val., lyginant su 53,8 val.).

LISS mediana (95 % PI) buvo 49,3 (44,0; 53,1) valandos ir 82,1 (69,5; 92,9) valandos pacientams, kuriems simptomai buvo nuo 0 iki ≤ 24 valandų, bei 66,2 (54,4; 74,7) valandos ir 79,4 (69,0; 91,1) valandos pacientams, kuriems simptomai buvo nuo > 24 iki ≤ 48 valandų, atitinkamai vartojant baloksaviro marboksilo ir placebo.

Laiko iki karščiavimo išnykimo mediana baloksaviro marboksilo vartojusiems pacientams buvo 24,5 valandos (95 % PI: 22,6; 26,6), lyginant su 42,0 valandos (95 % PI: 37,4; 44,6) vartojusiesiems placebo. Baloksaviro marboksilo vartojusių pacientų grupėje, lyginant su vartojusiais oseltamiviro, nebuvo nustatyta karščiavimo trukmės skirtumo.

„Capstone 2“ (1602T0832) buvo III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris klinikinis tyrimas, skirtas įvertinti vienos per burną vartojamos baloksaviro marboksilo tabletinės formos dozės veiksmingumą ir saugumą, lyginant su placebo ir su oseltamiviro poveikiu, nekomplikuotu gripu sergantiems suaugusiems pacientams ir paaugliams (≥ 12 metų), kurie turėjo bent vieną komplikaciją atsiradimo rizikos veiksnį. Pacientai atsitiktine tvarka gavo vieną geriamą baloksaviro marboksilo dozę (pagal svorį, kaip ir Capstone 1), 75 mg oseltamiviro du kartus per parą 5 dienas arba placebo. Tiriamojo vaistinio preparato buvo paskirta per 48 valandas nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo.

Iš visų 2 184 pacientų 59 buvo nuo ≥ 12 metų iki ≤ 17 metų, 446 pacientai – nuo ≥ 65 metų iki ≤ 74 metų, 142 pacientai – nuo ≥ 75 metų iki ≤ 84 metų, o 14 pacientų – ≥ 85 metų. Dominuojančios gripo viruso padermės šio tyrimo metu buvo A/H3N2 potipis (46,9-48,8 %) ir B tipo gripas (38,3-43,5 %). Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo laikas iki gripo simptomų (kosulio, gerklės skausmo, galvos skausmo, nosies užgulimo, karščiavimo ar šaltkrėčio, raumenų ar sąnarių skausmo bei nuovargio) palengvėjimo (LISP – laiko iki simptomų palengvėjimo – rodmuo). Baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje buvo nustatytas statistiškai reikšmingas LISP rodmenų sumažėjimas, lyginant su placebo poveikiu (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. „Capstone 2“ tyrimas: Laikas iki gripo simptomų palengvėjimo (baloksaviro marboksilo poveikis, lyginant su placebo) ITTI pacientams

Laikas iki gripo simptomų palengvėjimo (mediana [valandos])			
Baloksaviras marboksilas 40/80 mg (95 % PI) N = 385	Placebas (95 % PI) N = 385	Skirtumas tarp vartojusiųjų baloksaviro marboksilo ir placebo (skirtumo 95 % PI)	p reikšmė
73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Kai duomenys baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje buvo palyginti su vartojusiaisiais oseltamiviro, statistiškai reikšmingo LISP rodmenų skirtumo nenustatyta (atitinkamai 73,2 val., lyginant su 81,0 val.).

LISP mediana (95 % PI) buvo 68,6 (62,4; 78,8) valandos ir 99,1 (79,1; 112,6) valandos pacientams, kuriems simptomai buvo nuo 0 iki ≤ 24 valandų, bei 79,4 (67,9; 96,3) valandos ir 106,7 (92,7; 125,4) valandos pacientams, kuriems simptomai pasireiškė nuo > 24 iki ≤ 48 valandų, atitinkamai vartojant baloksaviro marboksilo ir placebo.

Pacientams, infekuotiems A/H3 tipo virusu (dominuojančia paderme), LISP mediana buvo trumpesnė baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje, lyginant vartojusiaisiais placebo, tačiau šis laikas nebuvo palygintas su oseltamiviro vartojusiųjų grupe (žr. 6 lentelę). Pacientų, kurie buvo infekuoti B tipo virusu, pogrupyje nustatyta LISP mediana buvo trumpesnė baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje, lyginant tiek su vartojusiaisiais placebo, tiek su oseltamiviro grupe (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Laikas iki simptomų palengvėjimo pagal gripo virusų potipius ITTI pacientams

Laikas iki simptomų palengvėjimo (valandos) Mediana [95 % PI]			
Viruso potipis	Baloksaviras marboksilas	Placebas	Oseltamiviras
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

Laiko iki karščiavimo išnykimo mediana baloksaviro marboksilo vartojusiems pacientams buvo 30,8 valandos (95 % PI: 28,2; 35,4), lyginant su 50,7 valandos (95 % PI: 44,6; 58,8) vartojusiesiems placebo. Baloksaviro marboksilo ir oseltamiviro vartojusių pacientų grupėse nebuvo pastebėta aiškaus skirtumo.

Bendras su gripu susijusių komplikacijų (mirties, hospitalizavimo, sinusito, viduriniojo otito, bronchito ir [arba] pneumonijos) pasireiškimo dažnis buvo 2,8 % (11 iš 388 pacientų) baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje, lyginant su 10,4 % (40 iš 386 pacientų) placebo grupėje ir 4,6 % (18 iš 389 pacientų) oseltamiviro vartojusiųjų grupėje. Mažesni bendrąjį su gripu susijusių komplikacijų pasireiškimo dažnį baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe, daugiausia lėmė mažesni bronchito (atitinkamai 1,8 %, lyginant su 6,0 %) ir sinusito (atitinkamai 0,3 %, lyginant su 2,1 %) dažniai.

Vaikų populiacija (nuo 1 iki < 12 metų)

„Ministone-2“ (CP40563) buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamas tyrimas, skirtas įvertinti vienos per burną vartojamos baloksaviro marboksilo granulių geriamajai suspensijai formos dozės saugumą, veiksmingumą ir farmakokinetiką, lyginant su oseltamiviro poveikiu, kitais atžvilgiais sveikiems vaikams (nuo 1 iki < 12 metų), kuriems pasireiškė į gripą panašių simptomų.

Iš viso 173 pacientai atsitiktine tvarka santykiu 2:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta viena per burną vartojama baloksaviro marboksilo dozė pagal kūno svorį (2 mg/kg pacientams, sveriantiems < 20 kg, arba 40 mg pacientams, sveriantiems ≥ 20 kg) arba 5 dienas buvo skiriama oseltamiviro (dozė parinkta pagal kūno svorį). Prireikus pacientams galėjo būti skiriama paracetamolio. Į šį tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie turėjo komplikacijų atsiradimo rizikos veiksnių (14 % (25 iš 173)). Dominuojanti gripo viruso padermė šio tyrimo metu buvo A/H3 potipis. Pagrindinis tikslas buvo palyginti vienos baloksaviro marboksilo dozės saugumo savybes su 5 dienas du kartus per parą vartojamo oseltamiviro savybėmis. Antrinis tikslas buvo palyginti baloksaviro marboksilo ir oseltamiviro veiksmingumą, remiantis veiksmingumo vertinamosiomis baigtimis, įskaitant laiką iki gripo požymių ir simptomų (kosulio ir nosies simptomų) palengvėjimo, laiką iki normalios sveikatos būklės ir aktyvumo atsistatymo bei karščiavimo trukmę.

Laikas iki gripo požymių ir simptomų palengvėjimo rodmenys baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje (mediana 138,1 valandos [95 % PI: 116,6; 163,2]) ir oseltamiviro grupėje (mediana 150 valandų [95 % PI: 115,0; 165,7]) buvo panašūs, žr. 7 lentelę.

7 lentelė. Laikas iki gripo požymių ir simptomų palengvėjimo ITTI pacientams

Laikas iki gripo simptomų palengvėjimo (mediana [valandos])	
Baloksaviras marboksilas (95 % PI) N = 80	Oseltamiviras (95 % PI) N = 43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Karščiavimo trukmės mediana buvo panaši, lyginant baloksaviro marboksilo vartojusių pacientų grupę (41,2 valandos [95 % PI: 24,5; 45,7]) ir oseltamiviro vartojusiųjų grupę (46,8 valandos [95 % PI: 30,0; 53,5]). Bendrasis su gripu susijusių komplikacijų (mirties, hospitalizavimo, pneumonijos, bronchito, sinusito, viduriniojo otito, encefalito ar encefalopatijos, febrilinių traukulių, miozito) pasireiškimo dažnis buvo 7,4 % (6 pacientams iš 81) baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje ir 7 % (3 pacientams iš 43) oseltamiviro vartojusiųjų grupėje. Viduriniojo otito pasireiškimo dažnis buvo 3,7 % (3 pacientams iš 81) baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje ir 4,7 % (2 pacientams iš 43) oseltamiviro vartojusiųjų grupėje. Baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje pasireiškė po vieną sinusito, pneumonijos ir bronchito atvejį, o febrilinių traukulių pasireiškė vienam pacientui oseltamiviro grupėje.

Gripo profilaktikai po kontakto

1719T0834 tyrimas buvo III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, 749 tiriamiesiems asmenims Japonijoje atliktas klinikinis tyrimas, skirtas įvertinti vienos per burną vartojamos baloksaviro marboksilo tabletinės arba granulių geriamajai suspensijai formos dozės veiksmingumą ir saugumą, lyginant su placebo poveikiu, gripo profilaktikai po kontakto. Tiriamieji asmenys turėjo kontaktą su gripo virusu infekuotais namiškiais.

607 tiriamiesiems asmenims, kurie buvo > 12 metų, bei 142 tiriamiesiems asmenims, kurie buvo nuo 1 iki < 12 metų, buvo paskirta arba baloksaviro marboksilo dozė atsižvelgiant į kūno svorį kaip ir gripo gydymui skirtų klinikinių tyrimų metu, arba placebo. Dauguma tiriamųjų asmenų (73,0 %) į tyrimą buvo įtraukti per 24 valandas nuo gripo simptomų pasireiškimo gripu susirgusiems jų namiškiams. Dominuojančios gripo viruso padermės, šio tyrimo metu nustatytos juo infekuotiems

pacientams, buvo A/H3 potipis (48,6 %) ir A/H1N1pdm potipis (47,5 %), o mažiau paplitęs buvo gripas B (0,7 %).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo kontaktavusiųjų tiriamųjų asmenų dalis, kurie buvo infekuoti gripo virusu bei kuriems pasireiškė karščiavimas ir bent vienas kvėpavimo sutrikimų simptomas laikotarpiu nuo 1-osios iki 10-osios dienos.

Nustatyta statistiškai reikšmingai mažesnė tiriamųjų asmenų dalis, kuriems laboratoriniais tyrimais buvo patvirtinta klinikinė gripo diagnozė: sumažėjimas nuo 13,6 % placebo grupėje iki 1,9 % baloksaviro marboksilo vartojusiųjų grupėje (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. Tiriamųjų asmenų dalis, kuriems nustatytas gripo virusas, karščiavimas ir bent vienas kvėpavimo sutrikimų simptomas (baloksaviro marboksilo poveikis, lyginant su placebo)

Tiriamųjų asmenų dalis, kuriems nustatytas gripo virusas, karščiavimas ir bent vienas kvėpavimo sutrikimų simptomas (%), mITT populiacija			
Baloksaviras marboksilas (95 % PI)	Placebas (95 % PI)	Koreguotasis rizikos santykis (95 % PI)	p reikšmė
N = 374 1,9 (0,8; 3,8)	N = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
≥ 12 metų tiriamųjų asmenų dalis, kuriems nustatytas gripo virusas, karščiavimas ir bent vienas kvėpavimo sutrikimų simptomas (%)			
N = 303 1,3 (0,4; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Nuo 1 iki < 12 metų tiriamųjų asmenų dalis, kuriems nustatytas gripo virusas, karščiavimas ir bent vienas kvėpavimo sutrikimų simptomas (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: pakeistas gydymas. Į mITT populiaciją buvo įtraukti visi atsitiktinės atrankos tiriamieji, kurie vartojo tiriamąjį vaistinį preparatą ir turėjo gripu infekuotų pacientų namų sąlygomis duomenis po pradinio tyrimo. mITT populiacija buvo analizuojama kaip atsitiktinė

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Xofluza tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gripo gydymo ir gripo profilaktikos indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Suvartotas per burną baloksaviras marboksilas ekstensyviai konvertuojamas į jo veiklųjį metabolitą baloksavirą. Baloksaviro marboksilo koncentracija plazmoje yra labai nedidelė ar mažesnė už kiekybinio nustatymo ribą (< 0,100 ng/ml).

Per burną suvartojus vieną 80 mg baloksaviro marboksilo dozę, nevalgius nustatytas laikas iki didžiausios koncentracijos plazmoje susidarymo (T_{max}) yra maždaug 4 valandos. Per burną suvartojus baloksaviro marboksilo, absoliutusias biologinis baloksaviro prieinamumas nenustatytas.

Maisto įtaka

Maisto įtakos tyrimo, kai baloksaviro marboksilo buvo skiriama sveikiems savanoriams asmenims nevalgius arba valgio metu (kartu su maždaug 400-500 kcal maisto, įskaitant 150 kcal riebalų), duomenys rodo, kad valgio metu baloksaviro C_{max} ir AUC rodmenys sumažėjo atitinkamai 48 % ir 36 %. Valgio metu nustatytas T_{max} rodmuo nepakito. Klinikinių tyrimų metu jokių kliniškai reikšmingų veiksmingumo skirtumų nebuvo nustatyta, vartojant baloksavirą valgio metu ar nevalgius.

Pasiskirstymas

Atlikto *in vitro* tyrimo duomenimis, prie žmogaus plazmos baltymų daugiausia albumino prisijungia 92,9-93,9 % baloksaviro. Per burną suvartojus vieną baloksaviro marboksilo dozę, menamas baloksaviro pasiskirstymo tūris terminalinės eliminacijos fazės metu (V_z/F) yra maždaug 1 180 litrų baltaodžiams asmenims ir 647 litrai japonams.

Biotransformacija

Baloksaviras daugiausia metabolizuojamas veikiant UGT1A3 izofermentui ir susidarant gliukuronidui bei tik nedaug dalyvaujant CYP3A4 izofermentui ir susidarant sulfoksidui.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimai

Remiantis *in vitro* ir *in vivo* atliktų vaistinių preparatų sąveikos tyrimų duomenimis nesitikima, kad baloksaviras marboksilas ir baloksaviras slopintų CYP ar UGT šeimų izofermentus arba reikšmingai sužadintų CYP fermentus.

Remiantis *in vitro* atliktų vaistinių preparatų pernašos tyrimų ir *in vivo* atliktų vaistinių preparatų sąveikos tyrimų duomenimis, nesitikima reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp baloksaviro marboksilo ar baloksaviro ir vaistinių preparatų, kurie yra šių pernašos sistemų substratais: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ar MATE2K.

Ekskrecija

Per burną paskyrus vieną 40 mg [^{14}C] žymėto baloksaviro marboksilo dozę, su išmatomis pašalintas bendrasis radioaktyvumas sudarė 80,1 % paskirtos dozės dalį, tuo tarpu su šlapimu buvo pašalinta 14,7 % dozės (3,3 % ir 48,7 % paskirtos dozės buvo pašalinta atitinkamai su šlapimu ir išmatomis baloksaviro pavidalu).

Eliminacija

Per burną suvartojus vieną baloksaviro marboksilo dozę, menamas baloksaviro galutinės pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2,z}$) baltaodžiams suaugusiems asmenims, paaugliams ir vaikams yra atitinkamai 79,1, 50,3 ir 29,4 valandos.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Per burną suvartojus vieną baloksaviro marboksilo dozę nustatyta, kad baloksavirui būdinga tiesinis farmakokinetikos pobūdis, kai skiriamos nuo 6 mg iki 80 mg dozės.

Ypatingos populiacijos

Kūno svoris

Remiantis populiacijų farmakokinetikos analizės duomenimis nustatyta, kad kūno svoris yra reikšmingas baloksaviro farmakokinetikos kovariantinis veiksnys. Baloksaviro marboksilo dozavimo rekomendacijos tiek suaugusiems pacientams, tiek ir vaikams yra pagrįstos kūno svoriu (žr. 4.2 skyrių).

Lytis

Remiantis populiacijų farmakokinetikos analizės duomenimis nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingos lyties įtakos baloksaviro farmakokinetikos savybėms. Atsižvelgiant į lytį, dozės koreguoti nereikia.

Rasė

Remiantis populiacijų farmakokinetikos analizės duomenimis, kartu su kūno svoriu pacientų rasė yra kovariantinis veiksnys, turintis įtakos per burną suvartoto baloksaviro klirensui (CL/F); tačiau atsižvelgiant į rasę, baloksaviro marboksilo dozės koreguoti nereikia.

Amžius

Remiantis populiacijų farmakokinetikos analizės duomenimis, gautais analizuojant baloksaviro koncentracijas plazmoje iš klinikinių tyrimų su 1-64 metų asmenimis, nebuvo nustatyta, jog amžius būtų reikšmingas kovariantinis veiksnys, įtakojantis baloksaviro farmakokinetikos savybes.

Vaikų populiacija

Baloksaviro farmakokinetikos duomenys, gauti iš pacientų, kurių amžius buvo nuo 1 iki < 12 metų, rodo, kad pagal kūno svorį skiriamas dozavimas (2 mg/kg iki 20 kg sveriantiems pacientams ir 40 mg sveriantiems $\geq$ 20 kg) lemia panašias baloksaviro ekspozicijas visų kūno svorio kategorijų vaikams, o taip pat panašias ekspozicijas kaip ir susidaranti skiriant 40 mg baloksaviro marboksilo dozę suaugusiems pacientams ir paaugliams.

Baloksaviro farmakokinetikos savybės jaunesniems kaip 1 metų vaikams neištirtos.

Senyvi pacientai

Farmakokinetikos duomenys, gauti iš 181 paciento, kuris buvo $\geq$ 65 metų amžiaus, rodo, kad ekspozicija baloksavirui plazmoje buvo panaši kaip ir nustatytoji pacientams nuo $\geq$ 12 metų iki 64 metų amžiaus.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A ar B klasės pagal *Child-Pugh*), nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų baloksaviro farmakokinetikos skirtumų, lyginant su sveikais palyginamaisiais asmenimis, kurių kepenų funkcija buvo normali.

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato farmakokinetika neištirta (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Sutrikusios inkstų funkcijos įtaka baloksaviro marboksilo ar baloksaviro farmakokinetikai neištirta. Nesitikima, kad dėl inkstų funkcijos sutrikimo pakistų baloksaviro marboksilo ar baloksaviro eliminacija.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, ūminio ir kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkėms buvo nustatyti pailgėję protrombino laiko (PL) ir ADTL (aktyvuoto dalinio tromboplastino laiko) rodmenys, kai joms ekspozicija buvo bent jau lygi žmonėms nustatamai ekspozicijai (remiantis AUC_{0-24 val.} rodmeniu) ir kai tyrimai buvo atliekami specifinėmis eksperimentinėmis sąlygomis, t. y. Vaistinio preparato skiriant neėdus ir duodant arba autoklavuoto, arba spinduliuote apdoroto maisto, dėl ko buvo sukeltos vitamino K stokos ar nepakankamumo būklės. Toks poveikis nebuvo nustatytas tyrimų su beždžionėmis metu, kai jų trukmė buvo iki 4 savaičių ir kai buvo tiriamos didžiausios dozės, kurios atitinka iki 8 kartų didesnę nei žmonėms nustatoma ekspozicija (remiantis AUC_{0-24 val.} rodmeniu). Minėtas poveikis vertinamas kaip ribotos klinikinės reikšmės.

Baloksaviro marboksilo kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

Nebuvo nustatyta vaistinio preparato pirmtako baloksaviro marboksilo ir jo veikliosios formos baloksaviro genotoksinio poveikio, kadangi atlikus bakterijų atvirkštinių mutacijų tyrimus ir žinduolių ląstelių kultūrų mikrobranduolių tyrimus, šių tyrimų rezultatai buvo neigiami, o taip pat nebuvo nustatyta neigiamo baloksaviro marboksilo poveikio *in vivo* atlikus graužikų mikrobranduolių tyrimą.

Nebuvo nustatyta poveikio vislumui, kai žiurkių patinams ir patelėms per burną buvo paskirtos baloksaviro marboksilo dozės, kurios lėmė iki 5 kartų didesnę ekspoziciją nei žmonėms nustatoma ekspozicija (remiantis AUC_{0-24 val.} rodmeniu).

Baloksaviro marboksilo vartojimas nesukėlė apsigimimų žiurkėms ar triušiams.

Baloksaviro marboksilo poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimo duomenimis, žiurkėms vaistinio preparato skiriant per burną kasdien nuo 6-osios iki 17-osios gestacijos dienos, nebuvo nustatyta toksinio poveikio patelėms ar vaisiams požymių, kai buvo tiriamos didžiausios dozės, kurios lėmė iki 5 kartų didesnę ekspoziciją nei žmonėms nustatoma ekspozicija (remiantis AUC_{0-24 val.} rodmeniu).

Triušiams skiriant dozes, atitinkančias 14 kartų didesnę ekspoziciją nei žmonėms susidaranti ekspozicija (remiantis AUC_{0-24 val.} rodmeniu po didžiausios žmogui rekomenduojamos dozės vartojimo), sukėlė toksinį poveikį patelėms, kai buvo nustatyta persileidimų atvejų, bei reikšmingai padidino skeleto pokyčių dažnį vaisiams (kai buvo nustatyta kaklinių šonkaulių). Šie skeleto pokyčiai rezorbavosi augant gretimam kaklo slanksteliui. Triušiams skiriant dozę, atitinkančią 6 kartus didesnę ekspoziciją nei žmonėms susidaranti ekspozicija (remiantis AUC_{0-24 val.} rodmeniu), nepageidaujamų reiškinių nenustatyta.

Su žiurkėmis atlikto poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimo duomenimis, nebuvo nustatyta su vaistinio preparato poveikiu susijusių nepageidaujamų reiškinių patelėms ir jaunikliams, kai buvo tiriamos didžiausios dozės, kurios atitinka iki 5 kartų didesnę ekspoziciją nei žmonėms nustatoma ekspozicija (remiantis AUC_{0-24 val.} rodmeniu).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Koloidinis silicio dioksidas (E551)
Hipromeliozė (E464)
Maltitolis (E965)
Manitolis (E421)
Povidonas K25 (E1201)
Natrio chloridas
Žemuogių skonio medžiaga (įskaitant propilenglikolį)
Sukralozė (E955)
Talkas (E553b)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

Praskiedus suvartoti per 10 valandų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Prieš praskiedimą: šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Po praskiedimo: laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Gintaro spalvos III tipo stiklo buteliukas su nuo sugadinimo apsaugotu vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju dangteliu.

Kiekvienoje dėžutėje yra: 1 buteliukas, 1 įstumiamas buteliuko adapteris, 1 matavimo taurelė, 3 ml tūrio geriamasis švirkštas su oranžinės spalvos stūmokliu ir 10 ml tūrio geriamasis švirkštas su skaidriu stūmokliu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Buteliuko nepurtyti.

Vengti patekimo ant odos.

Rekomenduojama, kad Xofluza granules geriamajai suspensijai prieš išduodamas praskiestų sveikatos priežiūros specialistas. Prireikus geriamąją suspensiją gali praskiesti pats pacientas ar jo globėjas.

Jeigu geriamąją suspensiją ruošia pats pacientas ar jo globėjas, būtina jiems nurodyti, kad prieš ruošdami ir vartodami vaistinį preparatą perskaitytų vartojimo instrukcijas.

Xofluza granules geriamajai suspensijai reikia vartoti nedelsiant arba per 10 valandų nuo praskiedimo. Jeigu per 10 valandų nuo praskiedimo vaistinis preparatas nesuvartojamas, suspensiją reikia išmesti.

Geriamosios suspensijos paruošimas

1. Švelniai pabaksnokite buteliuko dugną, kad granulės išsipurentų.
 2. Į buteliuką su Xofluza granulėmis įpilkite 20 ml geriamojo vandens.
 3. Švelniai pasukiokite buteliuką, kad granulės sudarytų vientisą suspensiją.
 4. Buteliuko nepurtykite.
 5. Ant buteliuko etiketės užrašykite laiką „Išmesti po“ (10 valandų po praskiedimo laiko).
 6. Nurodykite geriamosios suspensijos (2 mg/ml) tūrį, kurį reikia įtraukti pagal paciento kūno svorį (žr. 1 lentelę).
- Praskiesta geriamoji suspensija yra pilkšvai baltos ar šviesiai gelsvos spalvos neskaidri suspensija.

Išsami informacija apie Xofluza granulių geriamajai suspensijai paruošimą ir vartojimą pateikiama dėžutėje esančiose vartojimo instrukcijose.

Patikrinkite gamintojo instrukcijose pateikiamą informaciją apie naudojamo enterinės mitybos vamzdelio dydį ir matmenis.

Geriamąją suspensiją skiriant per enterinės mitybos vamzdelį, suspensiją reikia įtraukti naudojant enterinį švirkštą. Praplaukite 1 ml vandens prieš skiriant per enterinės mitybos vamzdelį ir po to.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1500/005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. sausio 7 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xofluza 20 mg plėvele dengtos tabletės
baloksaviras marboksilas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg baloksaviro marboksilo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

2 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną
Abi tabletės vartoti kaip vienkartinę dozę

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/20/1500/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Xofluza 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xofluza 20 mg plėvele dengtos tabletės
baloksaviras marboksilas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Roche Registration GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xofluza 40 mg plėvele dengtos tabletės
baloksaviras marboksilas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg baloksaviro marboksilo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

2 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/20/1500/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Xofluza 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xofluza 40 mg plėvele dengtos tabletės
baloksaviras marboksilas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg baloksaviro marboksilo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 plėvele dengta tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną
Abi tabletes vartoti kaip vienkartinę dozę

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/20/1500/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Xofluza 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xofluza 40 mg plėvele dengtos tabletės
baloksaviras marboksilas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Roche Registration GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xofluza 80 mg plėvele dengtos tabletės
baloksaviras marboksilas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg baloksaviro marboksilo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 plėvele dengta tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/20/1500/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Xofluza 80 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xofluza 80 mg plėvele dengtos tabletės
baloksaviras marboksilas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Roche Registration GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xofluza 2 mg/ml granulės geriamajai suspensijai
baloxavirum marboxilum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 buteliuke yra 40 mg baloksaviro marboksilo.
Kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 2 mg baloksaviro marboksilo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra natrio ir maltitolio (E965).
Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės geriamajai suspensijai
1 buteliukas
Taip pat yra 1 matavimo taurelė, 1 įstumiamas buteliuko adapteris, 2 geriamieji švirkštai (3 ml ir 10 ml).

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Praskiedus vartoti per burną arba enteriniu būdu

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Vengti kontakto su oda.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Po praskiedimo: nepurtyti. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje ir suvartoti per 10 valandų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Suspensiją išmesti, jeigu nesuvartojama per 10 valandų nuo praskiedimo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1500/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xofluza 2 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Xofluza 2 mg/ml granulės geriamajai suspensijai
baloxavirum marboxilum

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Praskiedus vartoti per burną arba enteriniu būdu

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Išmesti po (val. : min.)

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Sudėtyje yra 40 mg baloksaviro marboksilo.

6. KITA

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Po praskiedimo: nepurtyti. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje ir suvartoti per 10 valandų.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Xofluza 20 mg plėvele dengtos tabletės

Xofluza 40 mg plėvele dengtos tabletės

baloksaviras marboksilas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xofluza ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xofluza
3. Kaip vartoti Xofluza
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xofluza
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xofluza ir kam jis vartojamas

Kas yra Xofluza

Xofluza sudėtyje yra veikliosios medžiagos baloksaviro marboksilo. Tai tam tikro tipo priešvirusinis vaistas, vadinamas fermento galinės endonukleazės inhibitoriumi.

Xofluza vartojamas gripo gydymui ir jo profilaktikai. Šis vaistas slopina gripo viruso plitimą organizme ir padeda sutrumpinti laiką sveikstant nuo gripo sukeltų simptomų.

Kam Xofluza vartojamas

- Xofluza vartojamas gripui gydyti 1 metų ir vyresniems pacientams, kurie patiria gripo sukeltus simptomus trumpiau kaip 48 valandas.
- Xofluza vartojamas gripo profilaktikai 1 metų ir vyresniems asmenims po artimo kontakto su pacientu, kuriam nustatytas ar įtariamas gripas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Xofluza

Xofluza vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija baloksavirui marboksilui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Xofluza.

Kūdikiams ir vaikams

Šio vaisto negalima duoti jaunesniems kaip 1 metų vaikams. Taip yra dėl to, kad Xofluza poveikis šios amžiaus grupės asmenims nežinomas.

Kiti vaistai ir Xofluza

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Xofluza negalima vartoti kartu su:

- vidurių laisvinamaisiais vaistais, rūgštingumą mažinančiais vaistais arba geriamaisiais papildais, kurių sudėtyje yra geležies, cinko, seleno, kalcio ar magnio.

Šie anksčiau nurodyti vaistai gali mažinti Xofluza poveikį.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tuomet Xofluza geriau nevartoti. Prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad Xofluza vartojimas galėtų įtakoti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Xofluza sudėtyje yra laktozės

Xofluza sudėtyje yra laktozės (tam tikro tipo cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Xofluza sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Xofluza

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kada vartoti Xofluza

Gripo gydymui vartokite vieną Xofluza dozę kaip galima greičiau per 48 valandas nuo gripo simptomų pradžios.

Gripo profilaktikai vartokite vieną Xofluza dozę kaip galima greičiau per 48 valandas po kontakto su gripu infekuotu asmeniu.

Kokią Xofluza dozę vartoti

Jums skirta Xofluza dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio. Gydytojas arba vaistininkas Jums nurodys, kokią dozę reikia vartoti.

Jūsų kūno svoris	Xofluza dozė
< 20 kg	Žiūrėkite Xofluza granulių geriamajai suspensijai pakuotės lapelį
Nuo ≥ 20 kg iki < 80 kg	Viena 40 mg dozė, kurią reikia vartoti kaip - 2 x 20 mg tabletės
80 kg ar didesnis	Viena 80 mg dozė, kurią reikia vartoti kaip - 2 x 40 mg tabletės

Xofluza galima vartoti valgio metu ar nevalgius. Visas tabletes reikia vartoti užgeriant trupučiu vandens.

Ką daryti pavartojus per didelę Xofluza dozę?

Jeigu atsitiktinai pavartojote didesnę šio vaisto dozę nei turėjote, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Pamiršus pavartoti Xofluza

Jeigu pamiršote pavartoti dalį Jums paskirtos dozės ar visą dozę, padarykite tą nedelsdami.

Gripo gydymui Xofluza reikia suvartoti per 48 valandas nuo gripo simptomų pradžios.

Gripo profilaktikai Xofluza reikia suvartoti per 48 valandas nuo artimo kontakto su asmeniu, kuriam nustatytas ar įtariamas gripas.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams

Nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš toliau nurodytų sunkių šalutinių reiškinių:

- sunki alerginė reakcija (anafilaksija), kurios požymiais yra veido ar odos patinimas, niežtintis išbėrimas, sumažėjęs kraujospūdis ir apsunkintas kvėpavimas.

Šių šalutinių reiškinių pasireiškimo dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Toliau nurodytas šalutinis reiškinys yra **nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- niežtintis išbėrimas.

Vaikams (nuo 1 iki < 12 metų)

Toliau nurodytas šalutinis reiškinys yra **dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas, išbėrimas ir vėmimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xofluza

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ arba „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Xofluza sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra baloksaviras marboksilas.
- Kiekvienoje 20 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg baloksaviro marboksilo. Kiekvienoje 40 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg baloksaviro marboksilo.
- Pagalbinės medžiagos yra: tabletės branduolyje laktozė monohidratas (žr. 2 skyriuje „Xofluza sudėtyje yra laktozės“), kroskarmeliozės natrio druska ((E468), žr. 2 skyriuje „Xofluza sudėtyje yra natrio“), povidonas (E1201), mikrokristalinė celiuliozė (E460) ir natrio stearilfumaratas, o tabletės plėvelėje hipromeliozė (E464), talkas (E553b) ir titano dioksidas (E171).

Xofluza išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xofluza 20 mg tabletės yra baltos ar šviesiai gelsvos spalvos, pailgos formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje pažymėta „ 772“, o kitoje pusėje – „20“.

Xofluza 20 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos lizdinėse plokštelėse po 2 tabletes.

Xofluza 40 mg tabletės yra baltos ar šviesiai gelsvos spalvos, pailgos formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „BXM40“.

Xofluza 40 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos lizdinėse plokštelėse po 2 tabletes.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Xofluza 40 mg plėvele dengtos tabletės

Xofluza 80 mg plėvele dengtos tabletės

baloksaviras marboksilas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xofluza ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xofluza
3. Kaip vartoti Xofluza
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xofluza
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xofluza ir kam jis vartojamas

Kas yra Xofluza

Xofluza sudėtyje yra veikliosios medžiagos baloksaviro marboksilo. Tai tam tikro tipo priešvirusinis vaistas, vadinamas fermento galinės endonukleazės inhibitoriumi.

Xofluza vartojamas gripo gydymui ir jo profilaktikai. Šis vaistas slopina gripo viruso plitimą organizme ir padeda sutrumpinti laiką sveikstant nuo gripo sukeltų simptomų.

Kam Xofluza vartojamas

- Xofluza vartojamas gripo gydymui 1 metų ir vyresniems pacientams, kurie patiria gripo sukeltus simptomus trumpiau kaip 48 valandas.
- Xofluza vartojamas gripo profilaktikai 1 metų ir vyresniems asmenims po artimo kontakto su pacientu, kuriam nustatytas ar įtariamas gripas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Xofluza

Xofluza vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija baloksavirui marboksilui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Xofluza.

Kūdikiams ir vaikams

Šio vaisto negalima duoti jaunesniems kaip 1 metų vaikams. Taip yra dėl to, kad Xofluza poveikis šios amžiaus grupės asmenims nežinomas.

Kiti vaistai ir Xofluza

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Xofluza negalima vartoti kartu su:

- vidurių laisvinamaisiais vaistais, rūgštingumą mažinančiais vaistais arba geriamaisiais papildais, kurių sudėtyje yra geležies, cinko, seleno, kalcio ar magnio.

Šie anksčiau nurodyti vaistai gali mažinti Xofluza poveikį.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tuomet Xofluza geriau nevartoti. Prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad Xofluza vartojimas galėtų įtakoti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Xofluza sudėtyje yra laktozės

Xofluza sudėtyje yra laktozės (tam tikro tipo cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Xofluza sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Xofluza

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kada vartoti Xofluza

Gripo gydymui vartokite vieną Xofluza dozę kaip galima greičiau per 48 valandas nuo gripo simptomų pradžios.

Gripo profilaktikai vartokite vieną Xofluza dozę kaip galima greičiau per 48 valandas po kontakto su gripu infekuotu asmeniu.

Kokią Xofluza dozę vartoti

Jums skirta Xofluza dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio. Gydytojas arba vaistininkas Jums nurodys, kokią dozę reikia vartoti.

Jūsų kūno svoris	Xofluza dozė
< 20 kg	Žiūrėkite Xofluza granulių geriamajai suspensijai pakuotės lapelį
Nuo ≥ 20 kg iki < 80 kg	Viena 40 mg dozė, kurią reikia vartoti kaip - 1 x 40 mg tabletę
80 kg ar didesnis	Viena 80 mg dozė, kurią reikia vartoti kaip - 1 x 80 mg tabletę

Xofluza galima vartoti valgio metu ar nevalgius. Tabletę reikia vartoti užgeriant trupučiu vandens.

Ką daryti pavartojus per didelę Xofluza dozę?

Jeigu atsitiktinai pavartojote didesnę šio vaisto dozę nei turėjote, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Pamiršus pavartoti Xofluza

Jeigu pamiršote pavartoti Jums paskirtą dozę, padarykite tą nedelsdami.

Gripo gydymui Xofluza reikia suvartoti per 48 valandas nuo gripo simptomų pradžios.

Gripo profilaktikai Xofluza reikia suvartoti per 48 valandas nuo artimo kontakto su asmeniu, kuriam nustatytas ar įtariamas gripas.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Suaugusiems, paaugliams ir vaikams

Nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš toliau nurodytų sunkių šalutinių reiškinių:

- sunki alerginė reakcija (anafilaksija), kurios požymiais yra veido ar odos patinimas, niežtintis išbėrimas, sumažėjęs kraujospūdis ir apsunkintas kvėpavimas.

Šių šalutinių reiškinių pasireiškimo dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Toliau nurodytas šalutinis reiškinys yra **nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- niežtintis išbėrimas.

Vaikams (nuo 1 iki < 12 metų)

Toliau nurodytas šalutinis reiškinys yra **dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas, išbėrimas ir vėmimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xofluza

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ arba „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Xofluza sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra baloksaviras marboksilas.
- Kiekvienoje 40 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg baloksaviro marboksilo. Kiekvienoje 80 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg baloksaviro marboksilo.
- Pagalbinės medžiagos yra: tabletės branduolyje laktozė monohidratas (žr. 2 skyriuje „Xofluza sudėtyje yra laktozės“), kroskarmeliozės natrio druska ((E468), žr. 2 skyriuje „Xofluza sudėtyje yra natrio“), povidonas (E1201), mikrokristalinė celiuliozė (E460) ir natrio stearilfumaratas, o tabletės plėvelėje hipromeliozė (E464), talkas (E553b) ir titano dioksidas (E171).

Xofluza išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xofluza 40 mg tabletės yra baltos ar šviesiai gelsvos spalvos, pailgos formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „BXM40“.

Xofluza 40 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos lizdinėse plokštelėse po 1 tabletę.

Xofluza 80 mg tabletės yra baltos ar šviesiai gelsvos spalvos, pailgos formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „BXM80“.

Xofluza 80 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos lizdinėse plokštelėse po 1 tabletę.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Xofluza 2 mg/ml granulės geriamajai suspensijai baloksaviras marboksilas (*baloxavirum marboxilum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Šiame lapelyje pateikiama Jums arba Jūsų globojamam asmeniui skirta informacija, tačiau toliau lapelyje rašoma tiesiog „Jums“.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xofluza ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xofluza
3. Kaip vartoti Xofluza
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xofluza
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xofluza ir kam jis vartojamas

Kas yra Xofluza

Xofluza sudėtyje yra veikliosios medžiagos baloksaviro marboksilo. Tai tam tikro tipo priešvirusinis vaistas, vadinamas fermento galinės endonukleazės inhibitoriumi.

Xofluza vartojamas gripo gydymui ir jo profilaktikai. Šis vaistas slopina gripo viruso plitimą organizme ir padeda sutrumpinti laiką sveikstant nuo gripo sukeltų simptomų.

Kam Xofluza vartojamas

- Xofluza vartojamas gripui gydyti 1 metų ir vyresniems pacientams, kurie patiria gripo sukeltus simptomus trumpiau kaip 48 valandas.
- Xofluza vartojamas gripo profilaktikai 1 metų ir vyresniems asmenims po artimo kontakto su pacientu, kuriam nustatytas ar įtariamas gripas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Xofluza

Xofluza vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija baloksavirui marboksilui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Xofluza.

Kūdikiams ir vaikams

Šio vaisto negalima duoti jaunesniems kaip 1 metų vaikams. Taip yra dėl to, kad Xofluza poveikis šios amžiaus grupės asmenims nežinomas.

Kiti vaistai ir Xofluza

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Xofluza negalima vartoti kartu su:

- vidurių laisvinamaisiais vaistais, rūgštingumą mažinančiais vaistais arba geriamaisiais papildais, kurių sudėtyje yra geležies, cinko, seleno, kalcio ar magnio.

Šie anksčiau nurodyti vaistai gali mažinti Xofluza poveikį.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tuomet Xofluza geriau nevartoti. Prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad Xofluza vartojimas galėtų įtakoti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Xofluza sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 20 ml geriamosios suspensijos yra 23,6 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,2 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

Xofluza sudėtyje yra maltitolio

Šio vaisto 20 ml geriamosios suspensijos yra 700 mg maltitolio. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Xofluza

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Venkite patekimo ant odos.

Kada vartoti Xofluza

Gripo gydymui vartokite vieną Xofluza dozę kaip galima greičiau per 48 valandas nuo gripo simptomų pradžios.

Gripo profilaktikai vartokite vieną Xofluza dozę kaip galima greičiau per 48 valandas po kontakto su gripu infekuotu asmeniu.

Kokią Xofluza dozę vartoti

Xofluza dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio. Gydytojas arba vaistininkas Jums nurodys, kokią dozę reikia vartoti.

Paciento kūno svoris	Praskiestos geriamosios suspensijos tūris
Iki 20 kg	1 ml kilogramui (kūno svorio)
Nuo 20 kg iki < 80 kg	20 ml (iš vieno buteliuko)
80 kg ar didesnis	40 ml (iš dviejų butelių)

Xofluza galima vartoti valgio metu ar nevalgius (t. y. tuščiu skrandžiu arba pavalgius). Granulių geriamajai suspensijai ir paruoštos suspensijos negalima maišyti su maistu. Bet koks maišymas, neatitinkantis rekomendacijų, yra sveikatos priežiūros specialisto arba vartotojo atsakomybė.

Xofluza galima skirti per maitinimo vamzdelį. Laikykitės gydytojo ir (arba) vaistininko pateiktų instrukcijų, kaip skirti Xofluza per maitinimo vamzdelį.

Ką daryti pavartojus per didelę Xofluza dozę?

Jeigu atsitiktinai pavartojote didesnę šio vaisto dozę nei turėjote, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Pamiršus pavartoti Xofluza

Jeigu pamiršote pavartoti Jums paskirtą dozę, padarykite tą nedelsdami. Jeigu granulės jau praskiestos, dozę reikia suvartoti per 10 valandų nuo praskiestos suspensijos paruošimo.

Gripo gydymui Xofluza reikia suvartoti per 48 valandas nuo gripo simptomų pradžios.

Gripo profilaktikai Xofluza reikia suvartoti per 48 valandas nuo artimo kontakto su asmeniu, kuriam nustatytas ar įtariamas gripas.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams

Nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš toliau nurodytų sunkių šalutinių reiškinių:

- sunki alerginė reakcija (anafilaksija), kurios požymiais yra veido ar odos patinimas, niežtintis išbėrimas, sumažėjęs kraujospūdis ir apsunkintas kvėpavimas.

Šių šalutinių reiškinių pasireiškimo dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Toliau nurodytas šalutinis reiškinys yra **nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- niežtintis išbėrimas.

Vaikams (nuo 1 iki < 12 metų)

Toliau nurodytas šalutinis reiškinys yra **dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas, išbėrimas ir vėmimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xofluza

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po „EXP“ arba „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Prieš praskiedimą: buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Po praskiedimo: laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje ir suvartoti per 10 valandų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Xofluza sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra baloksaviras marboksilas.
- Kiekviename buteliuke su granulėmis geriamajai suspensijai yra 40 mg baloksaviro marboksilo.
- Pagalbinės medžiagos yra: koloidinis silicio dioksidas (E551), hipromeliozė (E464), maltitolis ((E965) žr. 2 skyriuje „Xofluza sudėtyje yra maltitolio“), manitolis (E421), povidonas K25 (E1201), natrio chloridas (žr. 2 skyriuje „Xofluza sudėtyje yra natrio“), žemuogių skonio medžiaga (įskaitant propilenglikolį), sukralozė (E955) ir talkas (E553b).

Xofluza išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Xofluza granulės yra baltos ar šviesiai geltonos spalvos.
- Xofluza 2 mg/ml granulės geriamajai suspensijai yra tiekiamos gintaro spalvos stiklo buteliuke su nuo sugadinimo apsaugotu vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju dangteliu. Buteliuke yra 40 mg veikliosios medžiagos granulių, kurias reikia sumaišyti su 20 ml geriamojo vandens.
- Kiekvienoje dėžutėje yra 1 buteliukas, 1 įstumiamas buteliuko adapteris (padedantis praskiestą Xofluza geriamąją suspensiją įtraukti į švirkštą), 1 matavimo taurelė (skirta pamatuoti 20 ml geriamojo vandens), vienas 3 ml tūrio geriamasis švirkštas ir vienas 10 ml tūrio geriamasis švirkštas (skirti reikiamam vaisto kiekiui paskirti per burną). Ant kiekvieno geriamojo švirkšto sužymėtos padalos reiškia mililitrus (ml) (žr. „Vartojimo instrukcijose“ pateiktus paveikslėlius).

Išsami informacija apie tai, kaip paruošti geriamąją suspensiją bei kaip išmatuoti ir vartoti ar paskirti vaisto, nurodyta „Naudojimo instrukcijose“.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Slovenija

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

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

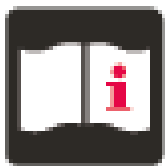
Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Vartojimo instrukcijos

Xofluza 2 mg/ml granulės geriamajai suspensijai baloksaviras marboksilas



Perskaitykite visą vartojimo instrukcijose pateikiamą informaciją prieš maišydami (praskiesdami) ir (arba) skirdami Xofluza. Paprašykite gydytojo ir (arba) vaistininko, kad Jums parodytų, kaip vartoti Xofluza. Šiose NI pateikiama Jums arba Jūsų globojamam asmeniui skirta informacija, tačiau toliau rašoma tiesiog „Jums“.

Laikymas

- Prieš praskiedimą: buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Po praskiedimo: laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje ir suvartoti per 10 valandų.
- Jeigu Xofluza buvo laikomas aukštesnėje nei rekomenduojama temperatūroje, vaistą reikia išmesti (žr. 15 veiksmą).
- Xofluza visada laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Svarbi informacija

- Prieš vartojant Xofluza ir po to nusiplaukite rankas.
 - Jeigu Xofluza suspensijos pateko ant odos ar kito paviršiaus, nuplaukite muilu ir vandeniu.
 - Prieš vartojimą patikrinkite tinkamumo laiką ir įvertinkite, ar vaistas nebuvo sugadintas. Jeigu gavote paruoštą Xofluza suspensiją, patikrinkite paruošimo laiką ir nedelsdami arba per 10 valandų nuo paruošimo suvartokite vaistą.
 - Xofluza galima skirti per maitinimo vamzdelį. Laikykitės gydytojo ir (arba) vaistininko pateiktą instrukciją, kaip skirti Xofluza per maitinimo vamzdelį.
- × **Nepurtykite** Xofluza.

Xofluza dozavimas

- Xofluza dozavimas skiriasi priklausomai nuo paciento kūno svorio. Kaip teisingai dozuoti vaistą žiūrėkite 17 veiksmė pateiktoje lentelėje. Jeigu vis tik nesate tikri, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
 - Xofluza geriamoji suspensija vartojama kaip vienkartinė dozė. **Vartokite XOFLUZA nedelsiant po paruošimo.** Jeigu vaisto nedelsiant suvartoti negalima, jį reikia suvartoti per 10 valandų nuo paruošimo.
 - Nesuvartotą vaisto likutį reikia išmesti.
- × **Negalima** Xofluza geriamosios suspensijos likučio skirti kitam asmeniui.

1 ETAPAS: PRIEŠ PRADEDANT VARTOTI VAISTO

Patikrinkite vaisto pavidalą

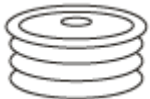
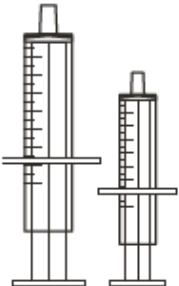
1. Patikrinkite, ar vaistininkas paruošė Xofluza suspensiją.
2. Prieš vartojimą patikrinkite tinkamumo laiką ir įvertinkite, ar vaistas nebuvo sugadintas.

Laikymo sąlygos

- Granulės geriamajai suspensijai (prieš praskiedžiant vandeniu):
 - × Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Praskiesta geriamoji suspensija:
Praskiedus geriamuoju vandeniu suspensiją reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu vaisto nedelsiant

suvartoti negalima, praskiestą suspensiją galima laikyti ne ilgiau kaip 10 valandų nuo paruošimo (ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje). Xofluza visada laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Patikrinkite dėžutės turinį

	1 Xofluza buteliukas
	1 matavimo taurelė
	1 įstumiamas buteliuko adapteris
	2 geriamieji švirkštai: 3 ml ir 10 ml tūrio

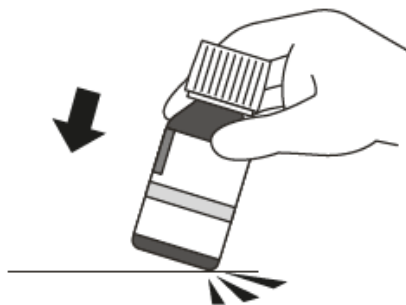
× **Nevartokite** vaisto, jeigu trūksta kurios nors nurodytos priemonės ar ji sugadinta.

2 ETAPAS: XOFLUZA PARUOŠIMAS

3. Jeigu vaistą paruošė vaistininkas ir buteliuke yra skystis, toliau skaitykite nuo „3 ETAPO: XOFLUZA DOZAVIMAS“. Kitu atveju, skaitykite toliau šį poskyrį.
4. Prieš vartojant Xofluza ir po to nusiplaukite rankas.

Išpurenkite granules ir atidarykite buteliuką

5. Švelniai pabaksnokite buteliuko dugną į kietą paviršių, kad Xofluza granulės išsipurentų.



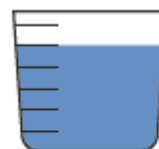
6. Norėdami atidaryti buteliuką, dangtelį spauskite žemyn ir pasukite paveikslėlyje nurodyta rodyklės kryptimi.
- Prilaikykite dangtelį, kad granulės neišbyrėtų.



I buteliuką su granulėmis įpilkite 20 ml geriamojo vandens

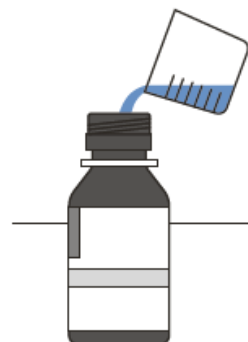
× **Negalima** pilti vandens, jeigu buteliuke jau yra suspensija ir ją jau paruošė vaistininkas.

7. Prieš naudojimą matavimo taurelę (tiesiama pakuotėje) praskalaukite vandeniu.
8. Į matavimo taurelę įpilkite 20 ml kambario temperatūros geriamojo vandens. Įsitikinkite, kad taurelėje yra tikslus 20 ml vandens tūris.



20 ml

9. Įpilkite vandenį į buteliuką.



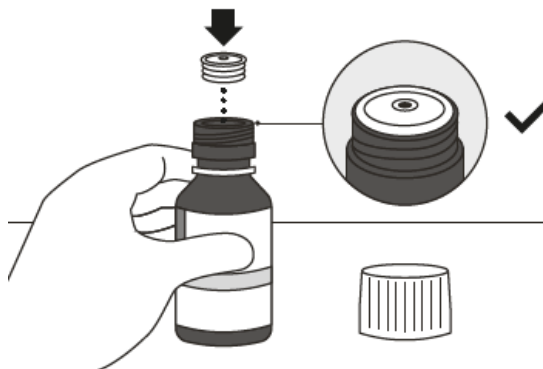
× **Negalima** naudoti jokių kitokių skysčių ar maisto produktų Xofluza geriamajai suspensijai paruošti, išskyrus geriamąjį vandenį.

Istumkite buteliuko adapterį

10. Viena ranka laikykite buteliuką ant stalo paviršiaus.

11. Į buteliuko angą iki pat galo įstumkite buteliuko adapterį.

- Buteliuko adapteris turi būti įstumtas iki pat buteliuko angos krašto.

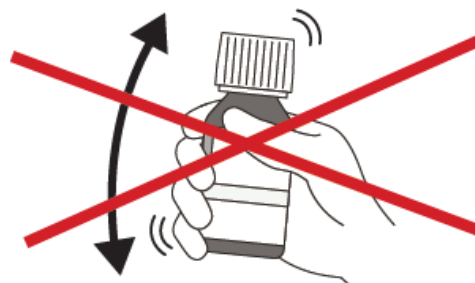


12. Sandariai užsukite buteliuko dangtelį.

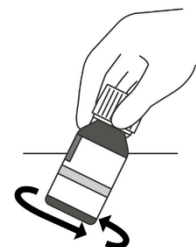


Nepurtykite buteliuko.

Purtant susidaro putos, todėl gali būti suvartota netinkama vaisto dozė.



13. Buteliuką laikykite už dangtelio ir lėtai pasukiokite 1 minutę.



14. Laikykite Xofluza kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) ir suvartokite nedelsiant po paruošimo. Jeigu vaisto nedelsiant suvartoti negalima, jį reikia suvartoti per 10 valandų nuo paruošimo.

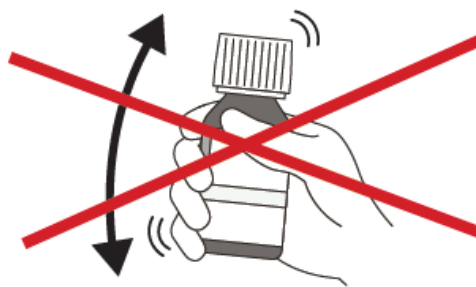
3 ETAPAS: XOFLUZA DOZAVIMAS

15. Įsitikinkite, kad Xofluza buvo laikomas kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) ir buvo paruoštas ne anksčiau kaip prieš 10 valandų. Kitu atveju vaisto nevartokite ir kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

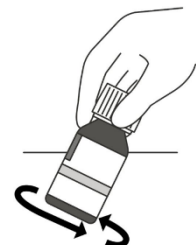


Nepurtykite buteliuko.

Purtant susidaro putos, todėl gali būti suvartota netinkama vaisto dozė.



16. Buteliuką laikykite už dangtelio ir lėtai pasukiokite 1 minutę.



Pasirinkite geriamąjį švirkštą

17. Reikiamą vaisto dozės tūrį nurodys gydytojas arba vaistininkas, arba pasirinkite reikiamą dozės tūrį pagal kūno svorį (žr. toliau pateiktą lentelę). Jeigu nesate tikri, kokį vaisto tūrį vartoti, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

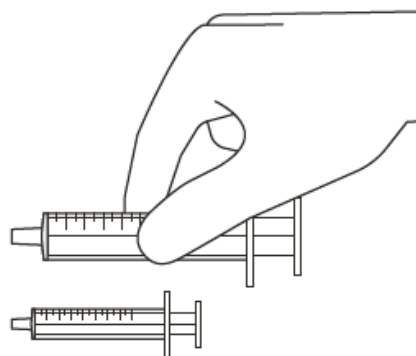
Paciento kūno svoris	Geriamosios suspensijos tūris
Iki 20 kg	1 ml kilogramui kūno svorio
Nuo 20 kg iki < 80 kg	20 ml (iš vieno buteliuko)
80 kg ar didesnis	40 ml (iš dviejų butelių)

Pavyzdžiui: 12 kg sveriančiam vaikui reikalinga 12 ml Xofluza geriamosios suspensijos dozė.

18. Pasirinkite geriamąjį švirkštą pagal reikiamos dozės tūrį.

- Jeigu dozė didesnė kaip 10 ml, Jums reikės įtraukti vaisto iš buteliuko du kartus naudojant didesnį švirkštą.
- Jeigu antrą kartą reikia įtraukti mažiau kaip 3 ml, vaisto įtraukimui iš buteliuko naudokite mažesnį švirkštą.

Jeigu nesate tikri, kurį geriamąjį švirkštą pasirinkti, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.



Pavyzdžiui: norint įtraukti 12 ml dozę, 10 ml reiki įtraukti naudojant didesnį švirkštą, o tuomet 2 ml įtraukti naudojant mažesnį švirkštą.

× **Negalima** į švirkštą įtraukti daugiau vaisto nei nurodo matavimo skalė. Reikia skirti kelias dozes naudojant tą patį švirkštą du kartus arba naudojant abu švirkštus.

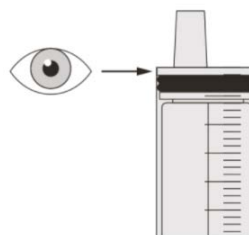
Atidarykite buteliuką

19. Norėdami atidaryti buteliuką, dangtelį spauskite žemyn ir pasukite paveikslėlyje nurodyta rodyklės kryptimi.
- Neišmeskite dangtelio, kad pavartojus vaisto galėtumėte uždaryti buteliuką.

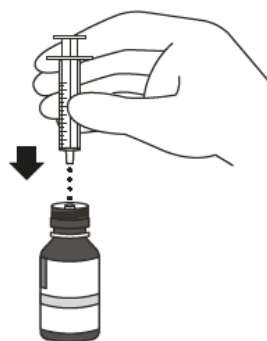


Istatykite švirkštą į buteliuką

20. Įstumkite geriamojo švirkšto stūmoklį iki pat galo, kad iš švirkšto pašalintumėte orą.

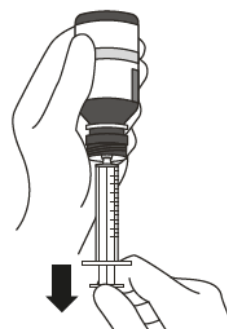


21. Laikykite buteliuką ant stalo paviršiaus ir švirkšto viršūnę įstatykite į buteliuko adapterį.



Itraukite suspensijos

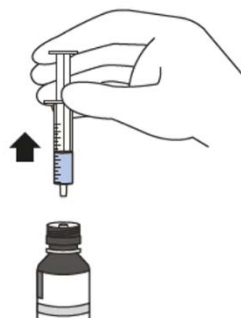
22. Norėdami įtraukti suspensijos į švirkštą, atsargiai apverskite buteliuką su įstatytu švirkštu dugnu aukšty.
23. Tvirtai laikykite į buteliuko adapterį įstatytą švirkštą ir lėtai atitraukite jo stūmoklį, kad įtrauktumėte reikiamą suspensijos kiekį – stūmoklį traukite tiek, kad jo viršūnė susilygintų su reikiama švirkšto padala.



Ištraukite švirkštą iš buteliuko

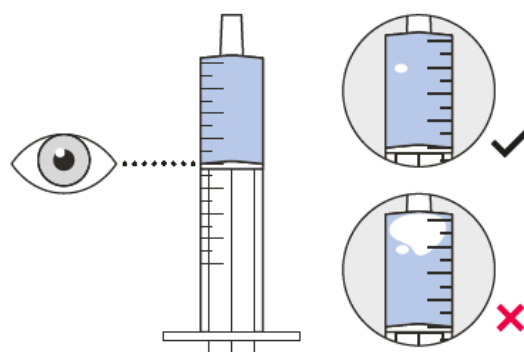
24. Prilaikydami stūmoklį (nes kitu atveju jis gali sujudėti) atverskite atgal buteliuką su švirkštu ir pastatykite ant stalo paviršiaus.

25. Ištraukite geriamąjį švirkštą iš buteliuko adapterio.



Patikrinkite švirkšte esantį vaisto tūrį

26. Laikykite švirkšto viršūnę nukreiptą aukštyn patikrinkite, ar:
- įtraukėte reikiamą vaisto tūrį;
 - švirkšte nėra didelių oro burbuliukų.



Pastaba. Jeigu įtraukėte netinkamą vaisto tūrį arba jeigu švirkšte yra didelių oro burbuliukų, vėl įstatykite švirkštą į buteliuko adapterį, įstumkite visą vaistą atgal į buteliuką ir tuomet dar kartą įtraukite reikiamą vaisto tūrį (pradėdami nuo 22 veiksmo).

× **Negalima** į švirkštą įtraukti daugiau vaisto nei nurodo matavimo skalė. Reikia skirti kelias dozes naudojant tą patį švirkštą du kartus arba naudojant abu švirkštus.

4 ETAPAS: DOZĖS SKYRIMAS



Negalima Xofluza švirkšti tiesiai į gerklą arba per greitai, kadangi tai gali lemti užspringimą.

27. Atsisėskite, kad vartodami suspensiją išvengtumėte užspringimo.

28. Įdėkite geriamąjį švirkštą į burną, švirkšto viršūnę nukreipdami į skruostą.



29. Lėtai stumkite švirkšto stūmoklį iki pat galo. Įsitikinkite, kad vaistas buvo nurytas.

Pastaba. Jeigu visai dozei suvartoti vaisto reikia kelis kartus įtraukti iš buteliuko, vėl atlikite visus veiksmus pradedant nuo 20 veiksmo.

5 ETAPAS: PO VAISTO VARTOJIMO

30. Pavartoję vaisto galite atsigerti truputį vandens.



31. Uždarykite buteliuką su likusia Xofluza suspensija ir grąžinkite jį į vaistinę ar į vietinį surinkimo punktą.

Geriamąjį (-uosius) švirkštą (-us) išmeskite su buitinėmis atliekomis.



32. Nusiplaukite rankas.

- × **Negalima** vaistų išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis.
- × **Negalima** Xofluza geriamosios suspensijos likučio skirti kitam asmeniui.