

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Xofluza 20 mg pilloli miksija b'rita
Xofluza 40 mg pilloli miksija b'rita
Xofluza 80 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Xofluza 20 mg

Kull pillola fiha 20 mg baloxavir marboxil.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola fiha 77.9 mg lactose monohydrate.
Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

Xofluza 40 mg

Kull pillola fiha 40 mg baloxavir marboxil.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola fiha 155.8 mg lactose monohydrate.
Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

Xofluza 80 mg

Kull pillola fiha 80 mg baloxavir marboxil.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola fiha 311.6 mg lactose monohydrate.
Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Xofluza 20 mg

Pillola

Pilloli miksija b'rita bojod sa sofor ċari, f'għamla ta' oblung, b'tul ta' madwar 8.6 mm, imnaqqxa b'“Ⓢ 772” fuq naħa waħda u “20” fuq in-naħa l-oħra.

Xofluza 40 mg

Pillola

Pilloli miksija b'rita bojod sa sofor ċari, f'għamla ta' oblung, b'tul ta' madwar 11.1 mm, imnaqqxa b'“BXM40” fuq naħa waħda.

Xofluza 80 mg

Pillola

Pilloli miksija b'rita bojod sa sofor ċari, f'għamla ta' oblung, b'tul ta' madwar 16.1 mm, imnaqqxa b'“BXM80” fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament tal-influwenza

Xofluza huwa indikat għat-trattament tal-influwenza mhux ikkomplikata f'pazjenti b'età minn 3 ġimgħat 'il fuq.

Profilassi tal-influwenza wara l-esponiment

Xofluza huwa indikat għal profilassi tal-influwenza wara l-esponiment f'individwi b'età minn 3 ġimgħat 'il fuq.

Xofluza għandu jintuża skont ir-rakkomandazzjonijiet uffiċjali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Trattament tal-influwenza

Doża waħda ta' baloxavir marboxil għandha tittiehed malajr kemm jista' jkun fi żmien 48 siegħa mill-bidu tas-sintomu/i.

Profilassi tal-influwenza wara l-esponiment

Doża waħda ta' baloxavir marboxil għandha tittiehed malajr kemm jista' jkun fi żmien 48 siegħa wara kuntatt mill-qrib ma' individwu li huwa magħruf jew issuspettat li għandu l-influwenza (ara sezzjoni 5.1).

Adulti, adolexxenti, tfal u trabi (età ta' ≥ 3 ġimgħat)

Id-doża orali singola rakkomandata ta' baloxavir marboxil hija determinata mill-piż tal-ġisem (ara Tabella 1).

Adulti, adolexxenti u tfal li ma jistgħux, jew ikollhom diffikultà biex jibilgħu l-pilloli, jew dawk li jeħtieġu għoti enterali minflok jistgħu jirċievu trattament b'Xofluza granijiet għal suspensjoni orali. Irreferi għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta' Xofluza granijiet għal suspensjoni orali.

Tabella 1. Dożaġġ ta' baloxavir marboxil skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent (età ta' ≥ 3 ġimghat)

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Doża orali rakkomandata
< 20 kg	Irreferi għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta' Xofluza granijiet għal suspensjoni orali.
≥ 20 kg sa < 80 kg	Doża waħda ta' 40 mg meħuda bħala pillola waħda x 40 mg JEW 2 pilloli x 20 mg
≥ 80 kg	Doża waħda ta' 80 mg meħuda bħala pillola waħda x 80 mg JEW 2 pilloli x 40 mg

M'hemm l-ebda *data* klinika dwar l-użu ta' doża ripetuta ta' baloxavir marboxil għat-trattament ta' influwenza mhux ikkomplikata jew għal profilassi wara l-esponiment fi kwalunkwe staġun wieħed tal-influwenza.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied (klassi A jew B ta' Child-Pugh). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' baloxavir marboxil ma ġewx determinati f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (klassi C ta' Child-Pugh).

Indeboliment tal-kliwi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' baloxavir marboxil fit-trabi li twieldu qabel iż-żmien u t-tfal b'età ta' < 3 ġimghat ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali. Il-pilloli għandhom jittieħdu mal-ilma.

Xofluza jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2).

Xofluza m'għandux jittieħed ma' prodotti li fihom ketajins polivalenti bħal lassattivi, antaċidi jew supplimenti orali li fihom iron, zinc, selenium, calcium jew magnesium (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Intolleranza għal-lactose

Xofluza fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq baloxavir marboxil jew il-metabolit attiv tiegħu baloxavir

Prodotti li fihom ketajins polivalenti jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' baloxavir fil-plażma. Xofluza m'għandux jittiehed ma' prodotti li fihom ketajins polivalenti bħal lassattivi, antaċidi jew supplimenti orali li fihom iron, zinc, selenium, calcium jew magnesium.

Rispons immuni għall-virus tal-influenza

Ma twettqux studji ta' interazzjoni b'tilqim kontra l-influenza u baloxavir marboxil. Fi studji dwar influenza akkwiziżta b'mod naturali, it-trattament b'Xofluza ma fixkilx ir-rispons umorali tal-antikorpi għall-infezzjoni tal-influenza.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' baloxavir marboxil f'nisa tqal.

Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bħala prekawzjoni, hu preferibbli li ma jintużax Xofluza waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk baloxavir marboxil jew baloxavir jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Baloxavir marboxil u l-metaboliti tiegħu jintrehew fil-ħalib ta' firien li jkunu qed iredgħu.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhuwiex eskluż.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-terapija b'Xofluza, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

Ma gie osservat l-ebda effett fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa fi studji f'annimali li twettqu b'baloxavir marboxil (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Xofluza m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ġew osservati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, li jinkludu rapporti ta' anafilassi/reazzjonijiet anafilattiċi u forom inqas severi ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, inklużi urtikarja u anġjoedima. Minn dawn ir-reazzjonijiet avversi, l-urtikarja biss ġiet osservata fi studji kliniċi b'kategorija ta' frekwenza stmata ta' "mhux komuni".

Lista tar-reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina li ġejjin ġew identifikati minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'baloxavir marboxil (Tabella 2) abbażi ta' rapporti ta' każijiet spontani u każijiet minn programmi ta' studju mhux intervenzjonali. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina huma mniżżla skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi f'MedDRA u l-istima tal-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa tal-medicina hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji mniżżla l-ewwel.

Tabella 2. Reazzjonijiet avversi tal-medicina minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq fl-adulti, l-adolesxenti u l-pazjenti pedjatriċi

Klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC - <i>system organ class</i>)	Reazzjoni avversa (terminu ppreferut (PT - preferred term), MedDRA)	Frekwenza
Disturbi fis-sistema immuni	Anafilassi ^a	Mhux magħrufa
	Reazzjonijiet anafilattiċi ^a	Mhux magħrufa
	Sensittività eċċessiva ^a	Mhux magħrufa
Disturbi gastrointestinali	Dijarea ^b	Komuni
	Rimettar ^b	Komuni
	Kolite iskemika ^a	Mhux magħrufa
Disturbi fil-ġilda u taħt il-ġilda	Urtikarja ^b	Mhux komuni
	Anġjoedima ^a	Mhux magħrufa

^aMhux irrappurtati fi studji kliniċi.

^bIl-kalkolu tal-frekwenza huwa bbażat fuq studji kliniċi li tlestew.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil tas-sigurtà ta' baloxavir marboxil f'pazjenti pedjatriċi (3 ġimgħat sa < 12 -il sena) kien determinat minn *data* miġbura minn studji ta' trattament u ta' profilassi wara l-esponiment u għall-pazjenti b'età ta' 5 snin u aktar mill-istudju dwar it-trażmissjoni tal-influwenza fid-dar. It-Tabella 3 tippreżenta r-reazzjonijiet avversi tal-medicina identifikati mill-esperjenza tal-prova klinika.

Reazzjoni anafilattika, anafilassi, urtikarja u anġjoedima (nefha tal-wieċ, ta' tebqet il-ġhajn u tax-xufftejn) ġew irrappurtati wara t-tqegħid fis-suq fil-popolazzjoni pedjatrika (ara Tabella 2).

Tabella 3. Reazzjonijiet avversi tal-medicina fit-tfal mill-esperjenza tal-prova klinika

Klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC - <i>system organ class</i>)	Reazzjoni avversa (terminu ppreferut (PT - preferred term), MedDRA)	Frekwenza
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Komuni
	Rimettar	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx	Komuni

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Waslu rapporti ta' doži eċċessivi b'baloxavir marboxil minn provi kliniċi u matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Fil-maġġoranza tal-każijiet li rappurtaw doża eċċessiva, ma ġiet irrappurtata l-ebda reazzjoni avversa. M'hemmx biżżejjed *data* biex jiġi ddeterminat liema sintomi jistgħu jiġu anticipati bħala riżultat ta' doża eċċessiva.

Immaniġġar

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku magħruf għal Xofluza. F'każ ta' doża eċċessiva, għandha tinbeda kura medika standard ta' appoġġ abbażi tas-sinjali u s-sintomi tal-pazjent.

Huwa improbabbli li baloxavir jitneħħa b'mod sinifikanti permezz ta' dijalisi minħabba l-livell għoli ta' rbit mal-proteini fis-serum.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali oħra. Kodiċi ATC: J05AX25.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Baloxavir marboxil huwa promedicina li tinbidel permezz ta' idrolisi għal baloxavir, il-forma attiva li għandu attività kontra l-influenza. Baloxavir jaġixxi fuq il-cap-dependent endonuclease (CEN), enzima speċifika għall-virus tal-influenza fis-subunità ta' polymerase acidic (PA) tal-kumplex tal-RNA polymerase virali u b'hekk jinibixxi t-traskrizzjoni tal-ġenomi tal-virus tal-influenza li twassal għal inibizzjoni tar-replikazzjoni tal-virus tal-influenza.

Attività in vitro

Il-koncentrazzjoni ta' inibizzjoni ta' 50 % (IC₅₀ - 50 % inhibition concentration) ta' baloxavir kienet ta' 1.4 sa 3.1 nmol/L għall-viruses tal-influenza A u ta' 4.5 sa 8.9 nmol/L għall-viruses tal-influenza B f'assay tal-inibizzjoni tal-enzima.

F'assay tal-kultura taċ-ċelluli MDCK, il-valuri medjana tal-konċentrazzjoni effettiva ta' 50 % (EC_{50} - 50 % *effective concentration*) ta' baloxavir kienu ta' 0.73 nmol/L (n=31; medda: 0.20-1.85 nmol/L) għar-razez tas-subtip A/H1N1, 0.83 nmol/L (n=33; medda: 0.35-2.63 nmol/L) għar-razez tas-subtip A/H3N2, u 5.97 nmol/L (n=30; medda: 2.67-14.23 nmol/L) għar-razez tat-tip B.

F'assay tat-tnaqqis tat-titru tal-virus ibbażat fuq iċ-ċelluli MDCK, il-valuri tal-konċentrazzjoni effettiva ta' 90 % (EC_{90} - 90 % *effective concentration*) ta' baloxavir kienu fil-medda ta' 0.46 sa 0.98 nmol/L għall-viruses tas-subtip A/H1N1 u A/H3N2, 0.80 sa 3.16 nmol/L għall-viruses tas-subtip avjarju A/H5N1 u A/H7N9, u 2.21 sa 6.48 nmol/L għall-viruses tat-tip B.

Reżistenza

Viruses bil-mutazzjonijiet PA/I38T/F/M/N/S jew bil-mutazzjoni PA/T20K magħżula *in vitro* jew fi studji kliniċi wrew tnaqqis fis-suxxettibilità għal baloxavir. Il-mutazzjonijiet PA/I38T/F/M/N/S wasslu għal żieda fil-valuri tal- EC_{50} li jvarjaw minn 11 sa 57 darba għall-viruses tal-influwenza A u minn 2 sa 8 darbiet għall-viruses tal-influwenza B. Il-mutazzjoni PA/T20K wasslet għal żieda ta' 7 darbiet fil-valur tal- EC_{50} għall-virus tal-influwenza B.

Fl-erba' studji ta' fażi 3 tat-trattament ta' influwenza mhux ikkomplikata u studju ta' fażi 3b tat-trażmissjoni tal-influwenza fid-dar, ma giet osservata l-ebda reżistenza għal baloxavir f'izolati fil-linja bazi. Fiż-żewġ studji dwar it-trattament b'baloxavir marboxil fl-adulti u l-adolesxenti, ġew osservati l-mutazzjonijiet PA/I38T/M/N li żviluppaw mat-trattament f'36/370 (9.7 %) u fi 15/290 (5.2 %) pazjent ittrattati b'baloxavir marboxil iżda ma ġew osservati fl-ebda pazjent ittrattat bil-plaċebo.

Fl-istudju ta' fażi 3 f'pazjenti pedjatriċi b'età minn sena sa < 12-il sena (Ministone-2 (CP40563)), il-mutazzjonijiet PA/I38T/M/S li żviluppaw mat-trattament instabu fi 11 minn 57 (19.3 %) individwu infettat bl-influwenza fil-grupp ta' trattament b'baloxavir marboxil.

Fl-istudju ta' fażi 3 f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' < sena (Ministone-1 (CP40559)), ġew osservati PA/I38T u PA/T20K fi 2 minn 13-il (15.4 %) individwu infettat bl-influwenza li ġew ittrattati b'baloxavir marboxil.

Fl-istudju ta' fażi 3 ta' profilassi wara l-esponiment (Blockstone (1719T0834)), PA/I38T/M instabu f'10 minn 374 (2.7 %) individwu ttrattati b'baloxavir marboxil. Ma ġewx osservati s-sostituzzjonijiet PA/I38 f'individwi ttrattati bil-plaċebo, bl-eċċezzjoni ta' 2 individwi li rċevew baloxavir marboxil bħala medikazzjoni ta' salvataġġ.

Fi studju ta' fażi 3b tat-trażmissjoni tal-influwenza fid-dar, ġew osservati l-mutazzjonijiet PA/I38M/N/T li żviluppaw mat-trattament fi 15 minn 208 pazjenti indiki infettati bl-influwenza (7.2 %) fil-grupp ta' baloxavir marboxil.

Baloxavir huwa attiv *in vitro* kontra viruses tal-influwenza li huma kkunsidrati bħala reżistenti għall-inibituri ta' neuraminidase, li jinkludu razez bil-mutazzjonijiet li ġejjin: H274Y f'A/H1N1, E119V u R292K f'A/H3N2, R152K u D198E f'virus tat-tip B, H274Y f'A/H5N1, R292K f'A/H7N9.

Provi kliniċi

Trattament tal-influenza mhux ikkomplikata

Pazjenti adulti u adolexxenti

Capstone 1 (1601T0831) kien studju ta' fażi 3 randomised, double-blind u b'aktar minn ċentru wiehed li sar fil-Ġappun u l-Istati Uniti biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' doża waħda ta' pillola orali ta' baloxavir marboxil meta mqabbel mal-plaċebo u ma' oseltamivir f'pazjenti adulti u adolexxenti f'saħħithom (b'età minn ≥ 12 -il sena sa ≤ 64 sena) b'influenza mhux ikkomplikata. Il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu baloxavir marboxil (il-pazjenti li kienu jiżnu minn 40 sa < 80 kg irċievu 40 mg u l-pazjenti li kienu jiżnu ≥ 80 kg irċievu 80 mg), oseltamivir 75 mg darbtejn kuljum għal 5 ijiem (jekk b'età ta' ≥ 20 sena biss) jew plaċebo. Id-dożaġġ seħħ fi żmien 48 siegħa minn meta s-sintomi dehru għall-ewwel darba.

Total ta' 1 436 pazjent (li 118 minnhom kellhom età ta' ≥ 12 -il sena sa ≤ 17 -il sena) kienu rreġistrati fl-istagun tal-influenza fl-Emisfera tat-Tramuntana fl-2016-2017. Ir-razza predominanti tal-virus tal-influenza f'dan l-istudju kienet is-subtip A/H3 (84.8 % sa 88.1 %) segwit mit-tip B (8.3 % sa 9.0 %) u s-subtip A/H1N1pdm (0.5 % sa 3.0 %). Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-hin sat-taffija tas-sintomi (sogħla, uġiġh fil-grizmejn, uġiġh ta' ras, kongestjoni fl-immieher, deni jew tkexxix ta' bard, uġiġh fil-muskoli jew fil-ġogi, u gheja) (TTAS - *time to alleviation of symptoms*). Baloxavir marboxil wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fit-TTAS meta mqabbel mal-plaċebo (Tabella 4).

Tabella 4. Capstone 1: Hin sat-taffija tas-sintomi (baloxavir marboxil vs plaċebo), popolazzjoni ITTI*

Hin sat-taffija tas-sintomi (Medjan [sigħat])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (CI ta' 95 %) N=455	Plaċebo (CI ta' 95 %) N=230	Differenza bejn Baloxavir marboxil u plaċebo (CI ta' 95 % għad- differenza)	Valur p
53.7 (49.5, 58.5)	80.2 (72.6, 87.1)	-26.5 (-35.8, -17.8)	< 0.0001

CI: *Confidence interval* (Intervall ta' Kunfidenza)

*ITTI: Il-popolazzjoni infettata bl-intenzjoni li tiġi ttrattata kienet tikkonsisti f'pazjenti li rċievu il-medicina tal-istudju b'dijanjosji kkonfermata tal-influenza. Il-konferma tal-influenza kienet ibbażata fuq ir-riżultati tal-RT-PCR fil-Jum 1.

Meta l-grupp ta' baloxavir marboxil tqabbel mal-grupp ta' oseltamivir, ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fit-TTAS (53.5 sigħat vs 53.8 sigħat, rispettivament).

It-TTAS medjan (CI ta' 95 %) kien ta' 49.3 (44.0, 53.1) u 82.1 (69.5, 92.9) sigħat għall-pazjenti li kellhom sintomi għal > 0 sa ≤ 24 siegħa, u ta' 66.2 (54.4, 74.7) u 79.4 (69.0, 91.1) sigħat għall-pazjenti li kellhom sintomi għal > 24 sa ≤ 48 siegħa għal baloxavir marboxil u plaċebo, rispettivament.

Il-hin medjan sakemm għadda d-denji f'pazjenti ttrattati b'baloxavir marboxil kien ta' 24.5 sigħat (CI ta' 95 %: 22.6, 26.6) meta mqabbel ma' 42.0 siegħa (CI ta' 95 %: 37.4, 44.6) f'dawk li kienu qed jirċievu l-plaċebo. Ma giet innotata l-ebda differenza fit-tul ta' żmien tad-denji fil-grupp ta' baloxavir marboxil meta mqabbel mal-grupp ta' oseltamivir.

Capstone 2 (1602T0832) kien studju ta' fażi 3 randomised, double-blind u b'aktar minn ċentru wiehed biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' doża waħda ta' pillola orali ta' baloxavir marboxil meta mqabbel mal-plaċebo u ma' oseltamivir f'pazjenti adulti u adolexxenti (b'età ta' ≥ 12 -il sena) bl-influenza mhux ikkomplikata li kellhom mill-inqas fattur ospitanti wiehed li jippreddisponi għall-iżvilupp ta' komplikazzjonijiet. Il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu doża orali waħda ta' baloxavir marboxil (skont il-piż bħal f'Capstone 1), oseltamivir 75 mg darbtejn kuljum għal 5 ijiem, jew plaċebo. Id-dożaġġ seħħ fi żmien 48 siegħa minn meta s-sintomi dehru għall-ewwel darba.

Mit-total ta' 2 184 pazjent, 59 kellhom età ta' ≥ 12 sa ≤ 17 -il sena, 446 kellhom età ta' ≥ 65 sa ≤ 74 sena, 142 kellhom età ta' ≥ 75 sa ≤ 84 sena u 14 kellhom età ta' ≥ 85 sena. Il-virus tal-influwenza predominanti f'dan l-istudju kienu s-subtip A/H3 (46.9 % sa 48.8 %) u l-influwenza B (38.3 % sa 43.5 %). Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-hin sat-titjib tas-sintomi tal-influwenza (soghla, uġiġh fil-grizmejn, uġiġh ta' ras, kongestjoni fl-immieher, deni jew tkexxix ta' bard, uġiġh fil-muskoli jew fil-ġogi, u gheja) (TTIS, *time to improvement of symptoms*). Baloxavir marboxil wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fit-TTIS meta mqabbel mal-plaċebo (Tabella 5).

Tabella 5. Capstone 2: Hin sat-titjib tas-sintomi tal-influwenza (baloxavir marboxil vs plaċebo), popolazzjoni ITTI

Hin sat-titjib tas-sintomi tal-influwenza (Medjan [sighat])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (CI ta' 95 %) N=385	Plaċebo (CI ta' 95 %) N=385	Differenza bejn Baloxavir marboxil u plaċebo (CI ta' 95 % għad- differenza)	Valur p
73.2 (67.2, 85.1)	102.3 (92.7, 113.1)	-29.1 (-42.8, -14.6)	< 0.0001

Meta l-grupp ta' baloxavir marboxil tqabbel mal-grupp ta' oseltamivir, ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fit-TTIS (73.2 sighat vs 81.0 siegħa, rispettivament).

It-TTIS medjan (CI ta' 95 %) kien ta' 68.6 (62.4, 78.8) u 99.1 (79.1, 112.6) sighat għall-pazjenti li kellhom sintomi għal > 0 sa ≤ 24 siegħa, u ta' 79.4 (67.9, 96.3) u 106.7 (92.7, 125.4) sighat għall-pazjenti li kellhom sintomi għal > 24 sa ≤ 48 siegħa għal baloxavir marboxil u plaċebo, rispettivament.

Għall-pazjenti infettati bil-virus tat-tip A/H3, it-TTIS medjan kien iqsar fil-grupp ta' baloxavir marboxil meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo iżda mhux meta mqabbel mal-grupp ta' oseltamivir (ara Tabella 6). Fis-sottogrupp ta' pazjenti infettati bil-virus tat-tip B, it-TTIS medjan kien iqsar fil-grupp ta' baloxavir marboxil meta mqabbel kemm mal-grupp tal-plaċebo kif ukoll mal-grupp ta' oseltamivir (ara Tabella 6).

Tabella 6. Hin sat-titjib tas-sintomi skont is-subtip tal-virus tal-influwenza, popolazzjoni ITTI

Hin sat-titjib tas-sintomi (Sighat) Medjan [CI ta' 95 %]			
Virus	Baloxavir marboxil	Plaċebo	Oseltamivir
A/H3	75.4 [62.4, 91.6] N=180	100.4 [88.4, 113.4] N=185	68.2 [53.9, 81.0] N=190
B	74.6 [67.4, 90.2] N=166	100.6 [82.8, 115.8] N=167	101.6 [90.5, 114.9] N=148

Il-hin medjan sakemm għadda d-deni kien ta' 30.8 sighat (CI ta' 95 %: 28.2, 35.4) fil-grupp ta' baloxavir marboxil meta mqabbel ma' 50.7 sighat (CI ta' 95 %: 44.6, 58.8) fil-grupp tal-plaċebo. Ma ġiet osservata l-ebda differenza ċara bejn il-grupp ta' baloxavir marboxil u l-grupp ta' oseltamivir.

L-inċidenza globali ta' komplikazzjonijiet relatati mal-influwenza (mewt, dhul l-isptar, sinožite, otite medja, bronkite, u/jew pulmonite) kienet ta' 2.8 % (11/388 pazjent) fil-grupp ta' baloxavir marboxil meta mqabbla ma' 10.4 % (40/386 pazjent) fil-grupp tal-plaċebo. L-inċidenza globali aktar baxxa ta' komplikazzjonijiet relatati mal-influwenza fil-grupp ta' baloxavir marboxil meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo kienet immexxija l-aktar minn inċidenzi aktar baxxi ta' bronkite (1.8 % vs 6.0 %, rispettivament) u sinožite (0.3 % vs 2.1 %, rispettivament).

Pazjenti pedjatriċi (età minn sena sa < 12-il sena)

Ministone-2 (CP40563) kien studju randomised, double-blind, b'aktar minn ċentru wieħed, b'sustanza attiva b'ħala kontroll, maħsub biex jevalwa s-sigurtà, l-effikaċja, u l-farmakokinetika ta' doża orali waħda ta' granijiet għal suspensjoni orali ta' baloxavir marboxil meta mqabbel ma' oseltamivir f'pazjenti pedjatriċi (b'età minn sena sa < 12-il sena) b'sintomi li jixbhu l-influenza li minbarra dan kien u f'saħħithom.

Total ta' 173 pazjent kien randomised fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu doża orali waħda ta' baloxavir marboxil abbażi tal-piż tal-ġisem (2 mg/kg għal pazjenti li jiżnu < 20 kg jew 40 mg għal pazjenti li jiżnu ≥ 20 kg) jew oseltamivir (doża bbażata fuq il-piż tal-ġisem) għal 5 ijiem. Il-pazjenti setgħu jirċievu paracetamol kif meħtieġ. Pazjenti b'fatturi tal-ospitant li jippredisponu għall-iżvilupp ta' kumplikazzjonijiet (14 % (25/173)) kien inklużi fl-istudju. Ir-razza tal-virus tal-influenza predominanti f'dan l-istudju kienet is-sottotip A/H3. L-għan primarju kien li tiġi mqabbla s-sigurtà ta' doża waħda ta' baloxavir marboxil ma' 5 ijiem ta' oseltamivir mogħtija darbtejn kuljum. Għan sekondarju kien li tiġi mqabbla l-effikaċja ta' baloxavir marboxil ma' oseltamivir abbażi tal-punti finali tal-effikaċja inkluż iż-żmien sakemm is-sinjali u s-sintomi tal-influenza (sogħla u sintomi fl-imnieher, żmien biex wieħed jerga' jieħu saħħtu u jmur lura għall-attività normali u t-tul tad-deni) jittaffew.

Iż-żmien sakemm is-sinjali u s-sintomi tal-influenza jittaffew kien komparabbli bejn il-grupp ta' baloxavir marboxil (medjan ta' 138.1 siegħa [CI ta' 95 %: 116.6, 163.2]) u l-grupp ta' oseltamivir (medjan ta' 150 siegħa [CI ta' 95 %: 115.0, 165.7]) (ara Tabella 7).

Tabella 7. Żmien sakemm is-sinjali u s-sintomi tal-influenza jittaffew, popolazzjoni ITTI

Żmien sakemm is-sintomi jittaffew (Medjan [sigħat])	
Baloxavir marboxil (CI ta' 95 %) N=80	Oseltamivir (CI ta' 95 %) N=43
138.1 (116.6, 163.2)	150.0 (115.0, 165.7)

It-tul medjan tad-deni kien komparabbli bejn il-grupp ta' baloxavir marboxil (41.2 sigħat [CI ta' 95 %: 24.5, 45.7]) u l-grupp ta' oseltamivir (46.8 sigħat [CI ta' 95 %: 30.0, 53.5]).

L-inċidenza globali ta' kumplikazzjonijiet relatati mal-influenza (mewt, dhul l-isptar, pnemonja, bronkite, sinožite, otite medja, enċefalite/enċefalopatija, aċċessjonijiet bid-deni, mijosite) kienet ta' 7.4 % (6/81 pazjent) fil-grupp ta' baloxavir marboxil u 7 % (3/43 pazjent) fil-grupp ta' oseltamivir. L-inċidenza ta' otite medja kienet ta' 3.7 % (3/81 pazjent) fil-grupp ta' baloxavir marboxil u 4.7 % (2/43 pazjent) fil-grupp ta' oseltamivir. Sinožite, pnemonja u bronkite seħhew f'pazjent wieħed kull wieħed fil-grupp ta' baloxavir marboxil u aċċessjonijiet bid-deni seħhew f'pazjent wieħed fil-grupp ta' oseltamivir.

Pazjenti pedjatriċi (b'età ta' < sena)

Ministone-1 (CP40559) kien studju b'aktar minn ċentru wieħed, bi grupp wieħed u open-label biex jevalwa s-sigurtà, il-farmakokinetika u l-effikaċja ta' doża orali waħda ta' baloxavir marboxil f'pazjenti pedjatriċi (b'età ta' < sena) b'sintomi li jixbhu l-influenza. L-iżgħar pazjent irreklutat kellu età ta' 3 ġimgħat. L-estrapolazzjoni tal-effikaċja għall-età ta' < sena kienet ibbażata fuq esponiment li jaqbel mill-adulti u minn tfal ta' età akbar.

Total ta' 48 pazjent irċeview doża orali waħda ta' baloxavir marboxil abbażi tal-piż tal-ġisem u l-età (2 mg/kg għall-pazjenti b'età ta' ≥ 3 xhur (N=39), 1 mg/kg għall-pazjenti b'età ta' ≥ 4 ġimgħat sa < 3 xhur (N=8) u 1 mg/kg għall-pazjenti b'età ta' < 4 ġimgħat (N=1)). Ir-razza tal-virus tal-influenza predominanti f'dan l-istudju kienet is-sottotip A/H3. L-għan primarju kien li jiġu evalwati s-sigurtà u

l-PK ta' doża orali waħda ta' baloxavir marboxil. Għan sekondarju kien li tiġi evalwata l-effikaċja ta' baloxavir marboxil abbażi tal-punti finali tal-effikaċja inkluż iż-żmien sakemm is-sinjali u s-sintomi tal-influwenza (sogħla u sintomi fl-immieher, żmien biex wiehed jerga' jiehu saħħtu u jmur lura għall-attività normali u t-tul tad-deni) jittaffew. Ma ġie identifikat l-ebda tħassib għdid dwar is-sigurtà.

Profilassi tal-influwenza wara l-esponiment

Blockstone (1719T0834) kien studju ta' fażi 3, randomised, double-blind u b'aktar minn ċentru wiehed li sar fuq 749 individwu fil-Ġappun biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' doża waħda ta' pillola orali jew doża waħda ta' granijiet ta' baloxavir marboxil meta mqabbel mal-plaċebo għal profilassi tal-influwenza wara l-esponiment. L-individwi kienu kuntatti fid-dar ta' pazjenti indiċi infettati bl-influwenza.

Kien hemm 607 individwi ta' ≥ 12 -il sena, u 142 individwu minn sena sa < 12 -il sena li rċewew baloxavir marboxil b'doża skont il-piż, bħal fl-istudji tat-trattament, jew plaċebo. Il-maġġoranza tal-individwi (73.0 %) ġew irreġistrati fi żmien 24 siegħa mill-bidu tas-sintomi fil-grupp ta' pazjenti indiċi. Ir-razez predominanti tal-virus tal-influwenza fil-pazjenti indiċi kienu s-subtip A/H3 (48.6 %) u s-subtip A/H1N1pdm (47.5 %) segwiti mill-influwenza B (0.7 %).

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' individwi tad-dar li kienu infettati bil-virus tal-influwenza u li kellhom deni u mill-inqas sintomu respiratorju wiehed fil-perjodu mill-Jum 1 sal-Jum 10.

Kien hemm tnaqqis statistikament sinifikanti fil-proporzjon ta' individwi b'influwenza klinika kkonfermata fil-laboratorju minn 13.6 % fil-grupp tal-plaċebo għal 1.9 % fil-grupp ta' baloxavir marboxil (ara Tabella 8).

Tabella 8. Proporzjon ta' individwi bil-virus tal-influwenza, bid-deni, u mill-inqas sintomu respiratorju wiehed (baloxavir vs plaċebo)

Proporzjon ta' individwi bil-virus tal-influwenza, bid-deni, u mill-inqas sintomu respiratorju wiehed (%) popolazzjoni mITT*			
Baloxavir marboxil (CI ta' 95 %)	Plaċebo (CI ta' 95 %)	Proporzjon ta' riskju aġġustat (CI ta' 95 %)	Valur p
N=374 1.9 (0.8, 3.8)	N=375 13.6 (10.3, 17.5)	0.14 (0.06, 0.30)	< 0.0001
Proporzjon ta' individwi ta' ≥ 12-il sena bil-virus tal-influwenza, bid-deni, u mill-inqas sintomu respiratorju wiehed (%)			
N=303 1.3 (0.4, 3.3)	N=304 13.2 (9.6, 17.5)	0.10 (0.04, 0.28)	< 0.0001
Proporzjon ta' individwi minn sena sa < 12-il sena bil-virus tal-influwenza, bid-deni, u mill-inqas sintomu respiratorju wiehed (%)			
N=71 4.2 (0.9, 11.9)	N=71 15.5 (8, 26)	0.27 (0.08, 0.90)	0.0339

* mITT: intenzjoni modifikata li jingħata t-trattament. Il-popolazzjoni mITT inkludiet l-individwi randomised kollha li rċewew il-medicina tal-istudju u kellhom *data* dwar l-effikaċja wara l-linja bażi disponibbli fost il-membri li jgħixu fl-istess dar tal-pazjenti indiċi infettati bl-influwenza. Il-popolazzjoni mITT ġiet analizzata bħala randomised.

5.2. Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ghoti orali, baloxavir marboxil jinbidel b'mod estensiv għall-metabolit attiv tiegħu, baloxavir. Il-koncentrazzjoni ta' baloxavir marboxil fil-plażma hija baxxa ħafna jew taħt il-limitu ta' kwantitazzjoni (< 0.100 ng/mL).

Il-parametri farmakokinetiċi (PK - pharmacokinetic) ta' baloxavir ġew ikkaratterizzati f'individwi adulti f'saħħithom u f'pazjenti b'sintomi li jixbhu l-influenza. Il-PK ta' baloxavir kienet deskritta l-aħjar permezz ta' mudell PK tal-popolazzjoni b'mudell ta' dispożizzjoni b'żewġ kompartimenti bi proċessi ta' assorbiment u eliminazzjoni tal-ewwel ordni, inkluż mudell sigmoid- E_{max} biex tiġi kkwantifikata l-maturazzjoni tat-tneħħija mal-età fit-trabi. Il-piż tal-ġisem u r-razza nstabu li għandhom effetti sinifikanti fuq il-PK.

Fl-adulti, wara għoti wieħed ta' baloxavir marboxil bid-dożi terapewtiċi, l- AUC_{0-inf} medja stmata ta' baloxavir kienet ta' 9580 u 4750 ng.siegħa/mL, u s- C_{max} medja stmata kienet ta' 95.2 u 62.4 ng/mL fil-popolazzjonijiet Asjatiċi u mhux Asjatiċi, rispettivament.

Wara għoti ta' doża orali waħda ta' 80 mg ta' baloxavir marboxil, il-hin sal-kisba tal-ogħla konċentrazzjoni (T_{max}) fil-plażma huwa ta' madwar 4 sigħat fi stat ta' sawm. Il-bijodisponibilità assoluta ta' baloxavir wara dożaġġ orali b'baloxavir marboxil ma ġietx determinata.

L-effett tal-ikel

Fi studju dwar l-effett tal-ikel wara l-ghoti ta' baloxavir marboxil b'doża ta' 40 mg lil voluntiera f'saħħithom, il-koncentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max} - *maximum plasma concentration*) u l-erja taħt il-kurva (AUC_{0-inf} - *area under the curve*) ta' baloxavir ġew imnaqqsa bi 48 % (medja ġeometrika (CV %) ta' 67.6 (40.0) vs 130 (24.1) ng/mL) u 36 % (medja ġeometrika (SD) ta' 4540 (38.8) vs 7090 (19.6) ng.siegħa/mL) f'kondizzjonijiet mitmugħa (ma' ikla ta' madwar 400 sa 500 kcal li jinkludu 150 kcal minn xaħam) meta mqabbla ma' kondizzjonijiet ta' sawm, rispettivament. It- T_{max} ma nbidlitx fil-preżenza tal-ikel. Fi studji kliniċi ma kien hemm l-ebda differenza klinikament rilevanti fl-effikaċja meta baloxavir ittieded mal-ikel meta mqabbel ma' mingħajr ikel.

Distribuzzjoni

Fi studju *in vitro*, l-irbit ta' baloxavir ma' proteini fis-serum tal-bniedem, primarjament albumin, huwa ta' 92.9 % sa 93.9 %. Il-volum evidenti ta' distribuzzjoni ta' baloxavir matul il-fażi ta' eliminazzjoni terminali (V_z/F) wara għoti orali wieħed ta' baloxavir marboxil huwa ta' madwar 1 180 L f'individwi Kawkasi u 647 L f'individwi Ġappuniżi. L-istimi tal-parametru PK tal-popolazzjoni kienu ta' 260 L għall-volum periferali evidenti ta' distribuzzjoni (V_p/F - apparent peripheral volume), u ta' 489 L u 735 L għall-volum ċentrali evidenti ta' distribuzzjoni (V_c/F - apparent central volume of distribution) fil-popolazzjonijiet Asjatiċi u mhux Asjatiċi, rispettivament.

Bijotrasformazzjoni

Baloxavir jiġi mmetabolizzat primarjament minn UGT1A3 biex jiġi fformat glucuronide b'kontribut żgħir minn CYP3A4 biex jiġi fformat sulfoxide.

Studji dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra

Abbażi ta' studji *in vitro* u *in vivo* dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra (DDI - *drug-drug interaction*), baloxavir marboxil u baloxavir mhumix mistennija li jinibixxu isożimi tal-familji CYP jew UGT jew li jikkawżaw induzzjoni rilevanti tal-enzimi CYP.

Abbażi ta' studji *in vitro* dwar it-trasportaturi u studji *in vivo* dwar id-DDI, mhi antiċipata l-ebda interazzjoni farmakokinetika rilevanti bejn baloxavir marboxil jew baloxavir u l-mediċini li huma

substrati tat-trasportaturi li ġejjin: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, jew MATE2K.

Tnehhija

Wara għoti orali wiehed ta' 40 mg ta' baloxavir marboxil ittikkettat b' [^{14}C], il-proporzjon tar-radjuattività totali mnehhija fl-ippurgar kien ta' 80.1 % tad-doża mogħtija, bil-proporzjon fl-awrina jammonta għal 14.7 % (3.3 % u 48.7 % tad-doża mogħtija tnehhew bħala baloxavir fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament).

Eliminazzjoni

L-analiżijiet PK tal-popolazzjoni stmaw tnehhija orali evidenti (CL/F - apparent orali clearance) ta' 5.47 L/siegha u 11.02 L/siegha għal baloxavir fil-popolazzjonijiet Asjatiċi u mhux Asjatiċi, rispettivament.

Il-half-life evidenti ta' eliminazzjoni terminali ($t_{1/2,z}$) ta' baloxavir wara għoti orali wiehed ta' baloxavir marboxil hija ta' 79.1, 50.3 u 29.4 sigħat f'individwi Kawkasi adulti, adolexxenti u pedjatriċi, rispettivament. Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, it-tnehhija orali evidenti (CL/F - apparent oral clearance) ta' baloxavir u l-volum ta' distribuzzjoni evidenti għall-kompartiment ċentrali (V_c/F - apparent central volume) żdiedu mal-piż tal-ġisem b'esponimenti differenti, għalhekk il-half-life hija iqsar f'pazjenti b'piż tal-ġisem aktar baxx (jiġifieri $t_{1/2}$ iqsar f'pazjenti pedjatriċi meta mqabbla mal-adulti) (ara Tabella 9 u s-sottosezzjoni 'Razza' hawn taħt).

Tabella 9. Il-half-life ta' baloxavir skont l-età u r-razza

	Età ta' < 12-il sena		Età ta' ≥ 12-il sena	
	Mhux Asjatiċi	Asjatiċi	Mhux Asjatiċi	Asjatiċi
$t_{1/2}$ (siegha) Medja (SD)	29.4 (9.9)	35.6 (8.17)	50.3 (12.6)	59.6 (13.5)

Linearità/nuqqas ta' linearità

Wara għoti orali wiehed ta' baloxavir marboxil, baloxavir juri farmakokinetika lineari fil-medda tad-doża ta' 6 mg sa 80 mg.

Popolazzjonijiet speċjali

Piż tal-ġisem

Il-piż tal-ġisem huwa kovarjat sinifikanti għall-farmakokinetika ta' baloxavir abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, indipendentement mill-età. Ir-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ għal baloxavir marboxil huma bbażati fuq il-piż tal-ġisem kemm f'pazjenti adulti kif ukoll f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.2).

Sess

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma identifikatx effett klinikament sinifikanti tas-sess fuq il-farmakokinetika ta' baloxavir. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża abbażi tas-sess.

Razza

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ir-razza hija kovarjat indipendenti mill-età fuq is-CL/F u l- V_c/F ta' baloxavir flimkien mal-piż tal-ġisem; madankollu, mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' baloxavir marboxil abbażi tar-razza.

Età

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni bl-użu ta' konċentrazzjonijiet ta' baloxavir fil-plażma minn studji kliniċi f'individwi b'età minn sena sa 85 sena ma identifikatx l-età bħala kovarjat rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' baloxavir. F'analizi PK tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 57 pazjent pedjatriku b'età ta' inqas minn sena, l-età influwenzat b'mod sinifikanti s-CL/F ta' baloxavir; giet stmata half-life ta' maturazzjoni ta' 38.3 ġimghat. Madankollu, mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' baloxavir marboxil abbażi tal-età.

Popolazzjoni pedjatrika

Data farmakokinetika ta' baloxavir kienet miġbura f'pazjenti b'età minn 3 ġimghat sa < 12-il sena. Il-kors tad-dożaġġ aġġustat għall-piż tal-ġisem (2 mg/kg għal sa 20 kg u 40 mg għal ≥ 20 kg) jipprovdi esponimenti simili għal baloxavir għad-dożi terapewtiċi ta' baloxavir marboxil fl-adulti (40 mg għall-pazjenti adulti ta' < 80 kg u 80 mg għall-pazjenti adulti ta' ≥ 80 kg) kemm fil-popolazzjoni Asjatika kif ukoll f'dik mhux Asjatika (ara Tabella 10).

Tabella 10. Parametri farmakokinetiċi medji (5 - 95 perċentil) ta' baloxavir f'pazjenti mhux Asjatiċi b'età minn 3 ġimghat 'il fuq li kienu qed jirċievu għoti orali wieħed ta' baloxavir marboxil

Grupp ta' età	Grupp tad-doża*	N	AUC _{0-inf} (ng.siegha/mL)	C _{max} (ng/mL)	C ₇₂ (ng/mL)	T _{max} (siegha)	T _{1/2} (siegha)
22 - < 28 jum	1 mg/kg**	1	2640 [NA,NA]***	66.9 [NA,NA]	8.71 [NA,NA]	5 [NA,NA]	23.4 [NA,NA]
28 jum - <3 xh ur	1 mg/kg**	8	2580 [864,4880]	57.1 [37.1,80.4]	9.53 [1.3,20.3]	6.5 [2,13]	25.2 [13,32.8]
3 xhur - < sena	2 mg/kg	37	5670 [1800,11900]	144 [48.8,294]	18.4 [4.43,41.5]	5.09 [2,13]	22.9 [15.5,30.3]
sena - < sente jn	2 mg/kg	8	3260 [1670,5970]	95.5 [33.1,215]	10.0 [2.02,14.2]	3.56 [1.5,7]	23 [11.6,38.8]
sentejn - < 12-il sena	2 mg/kg	32	4490 [765,9070]	116 [21.4,272]	15.0 [3.06,32.2]	3.94 [1.5,7.5]	24.2 [17.4,35.3]
	40 mg	64	4650 [1770,9130]	87.1 [31.1,147]	19.1 [7.36,39.2]	5.51 [2.5,10.5]	33.8 [21.7,52.4]
12 - < 18-il sen a	40 mg	44	3520 [1230,7470]	52.7 [17.5,94.3]	15.5 [5.76,31.2]	4.32 [1.5,7.5]	42.9 [32,69]
	80 mg	13	6600 [2730,11600]	83.7 [43.9,147]	29.6 [12.1,51.7]	5.19 [1,13]	50.7 [34.2,64.5]
18-il sena 'l fuq	40 mg	310	3470 [1440,6350]	47.4 [20.6,86.2]	15.4 [6.36,27.8]	4.67 [1.5,10]	47.7 [31.2,67.5]
	80 mg	338	5880 [2270,11200]	73.4 [27.5,141]	26.2 [10.7,49.4]	5.19 [2,11]	52.8 [33.6,76.2]

* Il-gruppi tad-doża huma bbażati fuq il-piż tal-ġisem: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** Għall-kategoriji tal-età mingħajr osservazzjonijiet PK bid-doża rakkomandata ta' baloxavir marboxil, l-immudellar PK tal-popolazzjoni jibassar li doża ta' 2 mg/kg fi tfal b'età minn 22 jum sa 3 xhur tipproduċi esponiment simili għall-adulti u għal tfal ta' età akbar.

***NA: Not available (mhux disponibbli)

Il-farmakokinetika ta' baloxavir f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' < 3 ġimghat ma gietx stabbilita.

Anzjani

Id-*data* farmakokinetika miġbura minn 181 pazjent b'età ta' ≥ 65 sena turi li l-esponiment għal baloxavir fil-plażma kien simili għal dak fil-pazjenti b'età ta' ≥ 12 sa 64 sena.

Indeboliment tal-fwied

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' baloxavir f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied (klassi A u B ta' Child-Pugh) meta mqabbla ma' kontrolli f'saħħithom b'funzjoni normali tal-fwied.

Il-farmakokinetika f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied ma gietx evalwata (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-effetti ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' baloxavir marboxil jew baloxavir ma ġewx evalwati. L-indeboliment tal-kliewi mhuwiex mistenni li jibdel l-eliminazzjoni ta' baloxavir marboxil jew ta' baloxavir.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku akut u minn doži ripetuti, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ġie osservat titwil ta' PT u APTT fil-firien f'esponimenti mill-inqas daqs l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC_{0-24siegha} f'kundizzjonijiet sperimentali speċifiċi, jiġifieri fi stat sajjem u meta l-ikel kien awtoklavat jew ittrattat b'radjazzjoni, u dan wassal għal kundizzjonijiet li jillimitaw/b'nuqqas ta' vitamina K. Dawn l-effetti ma ġewx osservati fi studji fix-xadini sa perjodu ta' 4 ġimgħat fl-oghla doża ttestjata ekwivalenti għal 8 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC_{0-24siegha}. Dawn huma kkunsidrati li għandhom rilevanza klinika limitata.

Ma twettqux studji dwar il-karċinogeniċità b'baloxavir marboxil.

Il-promediċina baloxavir marboxil, u l-forma attiva tagħha, baloxavir, ma kinux ikkunsidrati ġenotossiċi peress li kellhom riżultat negattiv f'testijiet tal-mutazzjoni invertita fil-batterja, testijiet tal-mikronukleu b'ċelluli mammiferi kkolturati, u peress li baloxavir marboxil kien negattiv f'test tal-mikronukleu *in vivo* f'annimali gerriema.

Baloxavir marboxil ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità meta nġhata mill-ħalq lil firien irġiel u nisa b'doži li jipprovdu esponiment ekwivalenti għal 5 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC_{0-24siegha}.

Baloxavir marboxil ma kkawżax malformazzjonijiet fil-firien jew fil-fniek.

L-istudju ta' baloxavir marboxil mill-ħalq dwar l-iżvilupp tal-embrijun u tal-fetu fil-firien b'doži ta' kuljum mill-ġurnata ta' ġestazzjoni 6 sa 17 ma wera l-ebda sinjal ta' effett tossiku fuq l-omm jew fuq il-fetu sal-oghla doża ttestjata li tipprovdi esponiment ekwivalenti għal 5 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC_{0-24siegha}.

Fil-fniek, doża li tipprovdi esponiment ekwivalenti għal 14-il darba l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC_{0-24siegha} wara l-MHRD ikkawżat effett tossiku fuq l-omm li wassal għal korrimenti u zieda sinifikanti fl-inċidenza ta' feti b'varjazzjoni skeletrika (kustilja ċervikali). Il-varjazzjonijiet skelettriċi ġew assorbiti mill-ġdid matul il-proċess tat-tkabbir ta' vertebra ċervikali maġenbhom. Doża li tipprovdi esponiment ekwivalenti għal 6 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC_{0-24siegha} fil-fniek ma kellhiex effetti avversi.

L-istudju ta' qabel u wara t-twelid fil-firien ma weriex sejbiet avversi relatati ma' baloxavir marboxil f'firien ommijiet u frieh sal-oghla doża ttestjata li tipprovdi esponiment ekwivalenti għal 5 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC_{0-24siegha}.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium (E468)
Povidone (K25) (E1201)
Microcrystalline cellulose (E460)
Sodium stearyl fumarate

Il-kisja b'rita

Hypromellose (E464)
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Xofluza 20 mg u 40 mg pilloli miksija b'rita

7 snin

Xofluza 80 mg pilloli miksija b'rita

5 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett b'folja (OPA/fojl tal-aluminium/PVC, issiġillat b'fojl tal-aluminium).

Daqsijiet tal-pakkett

Xofluza 20 mg pilloli miksija b'rita

Folja waħda li fiha 2 pilloli miksija b'rita

Xofluza 40 mg pilloli miksija b'rita

Folja waħda li fiha pillola waħda miksija b'rita
Folja waħda li fiha 2 pilloli miksija b'rita

Xofluza 80 mg pilloli miksija b'rita

Folja waħda li fiha pillola waħda miksija b'rita

6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 07 ta' Jannar 2021
Data tal-aħħar tiġdid: 17 ta' Novembru 2025

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Xofluza 2 mg/mL granijiet għal suspensjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' suspensjoni orali fih 2 mg ta' baloxavir marboxil.

Flixkun wiehed fih 40 mg ta' baloxavir marboxil.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull 20 mL ta' suspensjoni orali fih 1.03 mmol (jew 23.6 mg) sodium u 700 mg maltitol.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Granijiet għal suspensjoni orali.

Granijiet bojod sa sofor ċari.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament tal-influwenza

Xofluza huwa indikat għat-trattament ta' influwenza mhux ikkumplikata f'pazjenti li għandhom 3 ġimgħat u aktar.

Profilassi tal-influwenza wara l-esponiment

Xofluza huwa indikat għal profilassi tal-influwenza wara l-esponiment f'individwi li għandhom 3 ġimgħat u aktar.

Xofluza għandu jintuża f'konformità mar-rakkomandazzjonijiet uffiċjali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Trattament tal-influwenza

Doża waħda ta' baloxavir marboxil għandha tittiehed malajr kemm jista' jkun fi żmien 48 siegħa mill-bidu tas-sintomu/i.

Profilassi tal-influwenza wara l-esponiment

Doża waħda ta' baloxavir marboxil għandha tittiehed malajr kemm jista' jkun fi żmien 48 siegħa wara kuntatt mill-qrib ma' individwu li huwa magħruf jew issuspettat li għandu l-influwenza (ara sezzjoni 5.1).

Adulti, adolexxenti, tfal u trabi (età ta' ≥ 3 ġimgħat)

Id-doża orali waħda rakkomandata ta' baloxavir marboxil hija stabbilita skont il-piż tal-ġisem (ara Tabella 1).

L-adulti, l-adolexxenti u t-tfal li jiżnu ≥ 20 kg li jistgħu jibilgħu l-pilloli jistgħu minflok jirċievu trattament b'pilloli ta' Xofluza b'doża ta' 40 mg jew 80 mg skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-pillola Xofluza għal informazzjoni dwar id-doża.

Tabella 1. Dożaġġ ta' baloxavir marboxil skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent (età ta' ≥ 3 ġimghat)

Piż tal-ġisem tal-pazjent (kg)	Doża waħda rakkomandata ta' suspensjoni orali	Volum ta' suspensjoni orali*
< 20 kg	2 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem	1 mL għal kull kg ta' piż tal-ġisem
≥ 20 kg sa < 80 kg	40 mg	20 mL
≥ 80 kg	80 mg	40 mL**

* Il-volum tas-suspensjoni fil-flixxun wara r-rikostituzzjoni huwa ta' 22 mL. Il-volum eżatt li għandu jingħata għandu jitkejjel bl-użu tad-dispensur(i) orali inkluż(i) fil-kaxxa. eż., 20 mL ta' suspensjoni jipprovdu d-doża waħda rakkomandata ta' 40 mg.

** Id-doża teħtieġ 2 fliexken ta' Xofluza granijiet għal suspensjoni orali.

M'hemm l-ebda *data* klinika dwar l-użu ta' doża ripetuta ta' baloxavir marboxil għat-trattament ta' influwenza mhux ikkumplikata jew għal profilassi wara l-esponiment fi kwalunkwe staġun partikolari tal-influwenza.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied (klassi A jew B ta' Child-Pugh). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' baloxavir marboxil ma ġewx determinati f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (klassi C ta' Child-Pugh).

Indeboliment tal-kliwi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' baloxavir marboxil fit-trabi li twieldu qabel iż-żmien u t-tfal b'età ta' < 3 ġimghat ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali jew enterali.

Xofluza jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2). Il-granijiet għal suspensjoni orali u s-suspensjoni orali finali m'għandhomx jithalltu mal-ikel. Kwalunkwe tahlit mhux skont ir-rakkomandazzjonijiet huwa r-responsabbiltà tal-professionist tal-kura tas-saħħa jew tal-utent.

Xofluza m'għandux jittiehed ma' prodotti li fihom katjoni polivalenti bħal lassattivi, antaċidi jew supplimenti orali li fihom ħadid, żingu, selenju, kalċju jew manjeżju (ara sezzjoni 4.5).

Huwa rakkomandat li Xofluza granijiet għal suspensjoni orali jiġu rikostitwiti minn professjonist tal-kura tas-saħħa qabel ma jingħataw. Jekk il-pazjent jew min jiehu ħsieb il-pazjent ikun qed jirrikostitwixxi s-suspensjoni orali, dawn għandhom jingħataw parir biex jaqraw l-istruzzjonijiet għall-użu qabel ma jippreparaw u jagħtu l-prodott.

Għall-istruzzjonijiet dwar ir-rikostituzzjoni tal-granijiet ta' Xofluza qabel l-ġoti, ara sezzjoni 6.6.

Id-dehra wara r-rikostituzzjoni hija suspensjoni opaka bajda fil-griż, bajda sa isfar ċar.

Id-doża rakkomandata tista' tingħata permezz ta' tubu tat-tmiġ enterali. It-tubu għandu jitlaħlaħ bl-ilma qabel u wara li jingħata Xofluza. Segwi l-istruzzjonijiet tal-manifattur għat-tubu tat-tmiġ biex tagħti l-medicina, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 23.6 mg ta' sodium għal kull 20 mL ta' suspensjoni orali, ekwivalenti għal 1.2 % tal-ammont massimu rakkomandat mid-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Maltitol

Dan il-prodott mediċinali fih 700 mg ta' maltitol għal kull 20 mL ta' suspensjoni orali. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fruttożju m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq baloxavir marboxil jew il-metabolit attiv tiegħu baloxavir

Prodotti li fihom katjoni polivalenti jistgħu jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet ta' baloxavir fil-plażma. Xofluza m'għandux jittiehed ma' prodotti li fihom katjoni polivalenti bħal lassattivi, antaċidi jew supplimenti orali li fihom ħadid, żingu, selenju, kalċju jew manjeżju.

Rispons immunitarju għall-virus tal-influwenza

Ma twettqux studji ta' interazzjoni b'tilqim kontra l-influwenza u baloxavir marboxil. Fi studji dwar influwenza akkwiziżta b'mod naturali, it-trattament b'Xofluza ma fixkilx ir-rispons umorali tal-antikorpi għall-infezzjoni tal-influwenza.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' baloxavir marboxil f'nisa tqal.

Studji f'annimali ma jurux effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bħala prekawzjoni, huwa preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' Xofluza matul it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk baloxavir marboxil jew baloxavir jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Baloxavir marboxil u l-metaboliti tiegħu jintreħew fil-ħalib ta' firien li jkunu qed iredgħu.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhuwiex eskluż.

Għandha tittieħed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx it-terapija b'Xofluza, wara li jitqies il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

Ma gie osservat l-ebda effett fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa fi studji f'annimali li twettqu b'baloxavir marboxil (ara sezzjoni 5.3)

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Xofluza m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ġew osservati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, li jinkludu rapporti ta' anafilassi/reazzjonijiet anafilattiċi u forom inqas severi ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, inklużi urtikarja u angjoedima. Minn dawn ir-reazzjonijiet avversi, l-urtikarja biss ġiet osservata fi studji kliniċi b'kategorija ta' frekwenza stmata ta' "mhux komuni".

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina li ġejjin ġew identifikati mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'baloxavir marboxil (Tabella 2) abbażi ta' rapporti ta' każijiet spontanji u każijiet minn programmi ta' studju mhux intervenzjonali. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina huma mnizzla skont is-sistema tal-klassifika tal-organi f'MedDRA u l-istima tal-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa tal-medicina hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); rari ħafna ($< 1/10\ 000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji mnizzla l-ewwel.

Tabella 2. Reazzjonijiet avversi tal-medicina mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq fl-adulti, l-adolescenti u l-pazjenti pedjatriki

Sistema tal-klassifika tal-organi (SOC)	Reazzjoni avversa (terminu ppreferut (PT - preferred term), MedDRA)	Frekwenza
Disturbi fis-sistema immuni	Anafilassi ^a	Mhux maghrufa
	Reazzjonijiet anafilattici ^a	Mhux maghrufa
	Sensittività eċċessiva ^a	Mhux maghrufa
Disturbi gastrointestinali	Dijarea ^b	Komuni
	Rimettar ^b	Komuni
	Kolite iskemika ^a	Mhux maghrufa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Urtikarja ^b	Mhux komuni
	Anġjoedima ^a	Mhux maghrufa

^aMhux irrappurtati fi studji kliniċi.

^bIl-kalkolu tal-frekwenza huwa bbażat fuq studji kliniċi li tlestew.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil tas-sigurtà ta' baloxavir marboxil f'pazjenti pedjatriki (3 ġimgħat sa < 12-il sena) ġie stabbilit minn *data* miġbura minn studji ta' trattament u ta' profilassi wara l-esponiment u għall-pazjenti b'età ta' 5 snin u aktar mill-istudju dwar it-trażmissjoni tal-influenza fid-dar. It-Tabella 3 tippreżenta r-reazzjonijiet avversi tal-medicina identifikati mill-esperjenza miġbura mill-provi kliniċi.

Reazzjoni anafilattika, anafilassi, urtikarja u anġjoedima (nefha tal-wiċċ, ta' tebqet il-ghajn u tax-xufftejn) ġew irrappurtati wara t-tqeghid fis-suq fil-popolazzjoni pedjatrika (ara Tabella 2).

Tabella 3. Reazzjonijiet avversi tal-medicina fit-tfal mill-esperjenza miġbura mill-provi kliniċi

Sistema tal-klassifika tal-organi (SOC)	Reazzjoni avversa (terminu ppreferut (PT - preferred term), MedDRA)	Frekwenza
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Komuni
	Rimettar	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx	Komuni

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Waslu rapporti ta' dozi eċċessivi b'baloxavir marboxil minn provi kliniċi u matul l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Fil-maġġoranza tal-każijiet li rappurtaw doża eċċessiva, ma ġiet irrappurtata l-ebda reazzjoni avversa. M'hemmx biżżejjed *data* biex jiġi ddeterminat liema sintomi jistgħu jiġu antiċipati b'ħala riżultat ta' doża eċċessiva.

Immaniġġar

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku magħruf għal Xofluza. F'każ ta' doża eċċessiva, għandha tinbeda kura medika standard ta' appoġġ abbażi tas-sinjali u s-sintomi tal-pazjent.

Huwa improbabbli li baloxavir jitneħħa b'mod sinifikanti permezz ta' dijalizi minħabba l-livell għoli ta' rbit mal-proteini fis-serum.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIČI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċina antivirali għal użu sistemiku, mediċini antivirali oħra.
Kodiċi ATC: J05AX25.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Baloxavir marboxil huwa promediċina li tinbidel permezz ta' idrolizi għal baloxavir, il-forma attiva li għandha attività kontra l-influenza. Baloxavir jaġixxi fuq il-cap-dependent endonuclease (CEN), enzima speċifika għall-virus tal-influenza fis-subunità ta' polymerase acidic (PA) tal-kompless tal-RNA polymerase virali u b'hekk jinibixxi t-traskrizzjoni tal-ġenomi tal-virus tal-influenza li twassal għal inibizzjoni tar-replikazzjoni tal-virus tal-influenza.

Attività in vitro

Il-konċentrazzjoni ta' inibizzjoni ta' 50 % (IC₅₀) ta' baloxavir kienet ta' 1.4 sa 3.1 nmol/L għall-viruses tal-influenza A u ta' 4.5 sa 8.9 nmol/L għall-viruses tal-influenza B f'assaġġ tal-inibizzjoni tal-enzima.

F'assaġġ ta' kultura taċ-ċelluli MDCK, il-valuri medjani tal-konċentrazzjoni effettiva ta' 50 % (EC₅₀) ta' baloxavir kienu ta' 0.73 nmol/L (n=31; firxa: 0.20-1.85 nmol/L) għar-razez tas-subtip A/H1N1, 0.83 nmol/L (n=33; firxa: 0.35-2.63 nmol/L) għar-razez tas-subtip A/H3N2, u 5.97 nmol/L (n=30; firxa: 2.67-14.23 nmol/L) għar-razez tat-tip B.

F'assaġġ ta' tnaqqis tat-titru tal-virus ibbażat fuq iċ-ċelluli MDCK, il-valuri tal-konċentrazzjoni effettiva ta' 90 % (EC₉₀) ta' baloxavir kienu fil-firxa ta' 0.46 sa 0.98 nmol/L għall-viruses tas-subtip A/H1N1 u A/H3N2, 0.80 sa 3.16 nmol/L għall-viruses tas-subtip avjarju A/H5N1 u A/H7N9, u 2.21 sa 6.48 nmol/L għall-viruses tat-tip B.

Reżistenza

Il-viruses bil-mutazzjonijiet PA/I38T/F/M/N/S jew bil-mutazzjoni PA/T20K magħżula *in vitro* jew fi studji kliniċi wrew tnaqqis fis-suxxettibbiltà għal baloxavir. Il-mutazzjonijiet PA/I38T/F/M/N/S wasslu għal żieda fil-valuri tal-EC₅₀ li jvarjaw minn 11 sa 57 darba għall-viruses tal-influenza A u minn darbtejn sa 8-darbiet għall-viruses tal-influenza B. Il-mutazzjoni PA/T20K wasslet għal żieda ta' 7 darbiet fil-valur tal-EC₅₀ għall-virus tal-influenza B.

Fl-erba' studji ta' fażi 3 tat-trattament tal-influenza mhux ikkumplikata u studju ta' fażi 3b tat-trażmissjoni tal-influenza fid-dar, ma nstabt l-ebda reżistenza għal baloxavir f'izolati fil-linja bażi. Fiz-żewġ studji dwar it-trattament b'baloxavir marboxil fl-adulti u l-adolesxenti, il-mutazzjonijiet PA/I38T/M/N li żviluppaw mat-trattament instabu f'36/370 (9.7 %) u fi 15/290 (5.2 %) pazjent ittrattat b'baloxavir marboxil iżda ma nstabu fl-ebda pazjent ittrattat bi placebo.

Fl-istudju ta' fażi 3 f'pazjenti pedjatriċi b'età minn sena sa < 12-il sena (Ministone-2 (CP40563)), instabu mutazzjonijiet PA/I38T/M/S li żviluppaw mat-trattament fi 11 minn 57 (19.3 %) individwu infettat bl-influenza fil-grupp tat-trattament b'baloxavir marboxil.

Fl-istudju ta' fażi 3 f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' < sena (Ministone-1 (CP40559)), ġew osservati PA/I38T u PA/T20K fi 2 minn 13-il (15.4 %) individwu infettat bl-influenza li ġew ittrattati b'baloxavir marboxil.

Fl-istudju ta' fażi 3 ta' profilassi wara l-esponiment (Blockstone (1719T0834)), PA/I38T/M instabu f'10 minn 374 (2.7 %) individwu ttrattati b'baloxavir marboxil. Ma ġewx osservati s-sostituzzjonijiet

PA/I38 f'individwi ttrattati bil-plaċebo, bl-eċċezzjoni ta' żewġ individwi li rċewew baloxavir marboxil bħala mediċina ta' salvataġġ.

Fi studju ta' fażi 3b tat-trażmissjoni tal-influenza fid-dar, ġew osservati l-mutazzjonijiet PA/I38M/N/T li żviluppaw mat-trattament fi 15 minn 208 pazjenti indiċi infettati bl-influenza (7.2 %) fil-grupp ta' baloxavir marboxil.

Baloxavir huwa attiv *in vitro* kontra viruses tal-influenza li huma kkunsidrati rezistenti għall-inibituri ta' neuraminidase, inklużi razez bil-mutazzjonijiet li ġejjin: H274Y f'A/H1N1, E119V u R292K f'A/H3N2, R152K u D198E fil-virus tat-tip B, H274Y F'A/H5N1, R292K f'A/H7N9.

Provi kliniċi

Trattament tal-influenza mhux ikkumplikata

Pazjenti adulti u adolexxenti

Capstone 1 (1601T0831) kien studju ta' fażi 3 randomised, double-blind u b'aktar minn ċentru wieħed li sar fil-Ġappun u fl-Istati Uniti biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' doża waħda ta' pillola orali ta' baloxavir marboxil meta mqabbel ma' plaċebo u ma' oseltamivir f'pazjenti adulti u adolexxenti f'saħħithom (li għandhom minn ≥ 12 -il sena sa ≤ 64 sena) b'influenza mhux ikkumplikata. Il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu baloxavir marboxil (il-pazjenti li kienu jiżnu minn 40 sa < 80 kg irċewew 40 mg u l-pazjenti li kienu jiżnu ≥ 80 kg irċewew 80 mg), oseltamivir 75 mg darbtejn kuljum għal 5 ijiem (jekk kellhom ≥ 20 sena biss) jew plaċebo. Id-dożaġġ seħħ fi żmien 48 siegħa minn meta s-sintomi deħru għall-ewwel darba.

Total ta' 1 436 pazjent (li minnhom 118 kellhom ≥ 12 -il sena sa ≤ 17 -il sena) kienu rreġistrati fl-istaġun tal-influenza fl-Emisfera tat-Tramuntana fl-2016-2017. Ir-razza predominanti tal-virus tal-influenza f'dan l-istudju kienet is-subtip A/H3 (84.8 % sa 88.1 %) segwit mit-tip B (8.3 % sa 9.0 %) u s-subtip A/H1N1pdm (0.5 % sa 3.0 %). Il-punt ta' tmien primarju tal-effikaċja kien iż-żmien biex jittaffew is-sintomi (sogħla, uġiġh fil-grizmejn, uġiġh ta' ras, kongestjoni fl-immieher, deni jew tkexkix ta' bard, uġiġh fil-muskoli jew fil-ġogi, u gheja) (TTAS). Baloxavir marboxil wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fit-TTAS meta mqabbel mal-plaċebo (Tabella 4).

Tabella 4. Capstone 1: Żmien sakemm jittaffew is-sintomi (baloxavir marboxil vs plaċebo), popolazzjoni ITTI*

Żmien sakemm jittaffew is-sintomi (Medjan [sighat])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (CI ta' 95 %) N=455	Plaċebo (CI ta' 95 %) N=230	Differenza bejn Baloxavir marboxil u plaċebo (CI ta' 95 % għad- differenza)	Valur p
53.7 (49.5, 58.5)	80.2 (72.6, 87.1)	-26.5 (-35.8, -17.8)	< 0.0001

CI: Intervall ta' Kunfidenza

*ITTI: Il-popolazzjoni infettata bl-intenzjoni li tiġi ttrattata kienet tikkonsisti f'pazjenti li rċewew il-mediċina tal-istudju b'dijanjosji kkonfermata tal-influenza. Il-konferma tal-influenza kienet ibbażata fuq ir-rizultati tal-RT-PCR fil-Jum 1.

Meta l-grupp ta' baloxavir marboxil tqabbel mal-grupp ta' oseltamivir, ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fit-TTAS (53.5 siegħa vs 53.8 siegħa, rispettivament).

It-TTAS medjan (CI ta' 95 %) kien ta' 49.3 (44.0, 53.1) u 82.1 (69.5, 92.9) siegħa għall-pazjenti li kellhom is-sintomi għal > 0 sa ≤ 24 siegħa, u ta' 66.2 (54.4, 74.7) u 79.4 (69.0, 91.1) siegħa għall-pazjenti li kellhom is-sintomi għal > 24 sa ≤ 48 siegħa għal baloxavir marboxil u plaċebo, rispettivament.

Il-hin medjan ghar-riżoluzzjoni tad-deni f'pazjenti ttrattati b'baloxavir marboxil kien ta' 24.5 siegħa (CI ta' 95 %: 22.6, 26.6) meta mqabbel ma' 42.0 siegħa (CI ta' 95 %: 37.4, 44.6) f'dawk li kienu qed jirċievu l-placebo. Ma giet innotata l-ebda differenza fit-tul ta' żmien tad-deni fil-grupp ta' baloxavir marboxil meta mqabbel mal-grupp ta' oseltamivir.

Capstone 2 (1602T0832) kien studju ta' fażi 3 randomised, double-blind u b'aktar minn ċentru wiehed biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' doża waħda ta' pillola orali ta' baloxavir marboxil meta mqabbel mal-placebo u ma' oseltamivir f'pazjenti adulti u adolexxenti (li għandhom ≥ 12-il sena) b'influenza mhux ikkumplikata li kellhom mill-inqas fattur ospitanti wiehed li jippreddisponi għall-iżvilupp ta' kumplikazzjonijiet. Il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu doża orali waħda ta' baloxavir marboxil (skont il-piż bħal f'Capstone 1), oseltamivir 75 mg darbtejn kuljum għal 5 ijiem, jew placebo. Id-dożaġġ seħħ fi żmien 48 siegħa minn meta s-sintomi dehru għall-ewwel darba.

Mit-total ta' 2 184 pazjent 59 kellhom ≥ 12 sa ≤ 17-il sena, 446 kellhom ≥ 65 sa ≤ 74 sena, 142 kellhom ≥ 75 sa ≤ 84 sena u 14 kellhom ≥ 85 sena. Il-virus predominanti tal-influenza f'dan l-istudju kienu s-subtip A/H3 (46.9 % sa 48.8 %) u l-influenza B (38.3 % sa 43.5 %). Il-punt ta' tmien primarju tal-effikaċja kien iż-żmien għat-titjib tas-sintomi tal-influenza (sogħla, uġiġ fil-grizmejn, uġiġ ta' ras, kongestjoni fl-immieher, deni jew tkexkix ta' bard, uġiġ fil-muskoli jew fil-ġogi, u għeja) (TTIS). Baloxavir marboxil wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fit-TTIS meta mqabbel mal-placebo (Tabella 5).

Tabella 5. Capstone 2: Żmien għat-titjib fis-sintomi tal-influenza (baloxavir marboxil vs placebo), popolazzjoni ITTI

Żmien għat-titjib fis-sintomi tal-influenza (Medjan [sigħat])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (CI ta' 95 %) N=385	Placebo (CI ta' 95 %) N=385	Differenza bejn Baloxavir marboxil u placebo (CI ta' 95 % għad- differenza)	Valur p
73.2 (67.2, 85.1)	102.3 (92.7, 113.1)	-29.1 (-42.8, -14.6)	< 0.0001

Meta l-grupp ta' baloxavir marboxil tqabbel mal-grupp ta' oseltamivir, ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fit-TTIS (73.2 siegħa vs 81.0 siegħa, rispettivament).

It-TTIS medjan (CI ta' 95 %) kien ta' 68.6 (62.4, 78.8) u 99.1 (79.1, 112.6) siegħa għall-pazjenti li kellhom sintomi għal > 0 sa ≤ 24 siegħa, u ta' 79.4 (67.9, 96.3) u 106.7 (92.7, 125.4) siegħa għall-pazjenti li kellhom sintomi għal > 24 sa ≤ 48 siegħa għal baloxavir marboxil u placebo, rispettivament.

Għall-pazjenti infettati bil-virus tat-tip A/H3, it-TTIS medjan kien iqsar fil-grupp ta' baloxavir marboxil meta mqabbel mal-grupp tal-placebo iżda mhux meta mqabbel mal-grupp ta' oseltamivir (ara Tabella 6). Fis-sottogrupp ta' pazjenti infettati bil-virus tat-tip B, it-TTIS medjan kien iqsar fil-grupp ta' baloxavir marboxil meta mqabbel kemm mal-grupp tal-placebo kif ukoll mal-grupp ta' oseltamivir (ara Tabella 6).

Tabella 6. Żmien għat-titjib fis-sintomi skont is-subtip tal-virus tal-influenza, popolazzjoni ITTI

Żmien għat-titjib fis-sintomi (Sigħat) Medjan [CI ta' 95 %]			
Virus	Baloxavir marboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H3	75.4 [62.4, 91.6] N=180	100.4 [88.4, 113.4] N=185	68.2 [53.9, 81.0] N=190
B	74.6 [67.4, 90.2] N=166	100.6 [82.8, 115.8] N=167	101.6 [90.5, 114.9] N=148

Iż-żmien medjan biex jgħaddi d-deni kien ta' 30.8 siegħa (CI ta' 95 %: 28.2, 35.4) fil-grupp ta' baloxavir marboxil meta mqabbel ma' 50.7 siegħa (CI ta' 95 %: 44.6, 58.8) fil-grupp tal-placebo. Ma giet osservata l-ebda differenza ċara bejn il-grupp ta' baloxavir marboxil u l-grupp ta' oseltamivir.

L-inċidenza globali ta' kumplikazzjonijiet relatati mal-influwenza (mewt, dhul l-isptar, sinožite, otite medja, bronkite, u/jew pulmonite) kienet ta' 2.8 % (11/388 pazjent) fil-grupp ta' baloxavir marboxil meta mqabbla ma' 10.4 % (40/386 pazjent) fil-grupp tal-placebo. L-inċidenza globali aktar baxxa ta' kumplikazzjonijiet relatati mal-influwenza fil-grupp ta' baloxavir marboxil meta mqabbel mal-grupp tal-placebo kienet xprunata l-aktar minn inċidenzi aktar baxxi ta' bronkite (1.8 % vs 6.0 %, rispettivament) u sinožite (0.3 % vs 2.1 %, rispettivament).

Pazjenti pedjatriċi (li għandhom sena sa < 12-il sena)

Ministone-2 (CP40563) kien studju randomised, double-blind, b'aktar minn ċentru wieħed, ikkontrollat b'mod attiv, imfassal biex jevalwa s-sigurtà, l-effikaċja, u l-farmakokinetika ta' doża orali waħda ta' granijiet għal suspensjoni orali ta' baloxavir marboxil meta mqabbel ma' oseltamivir f'pazjenti pedjatriċi (li għandhom minn 1 sa < 12-il sena) li altrimenti kienu f'saħħithom, b'sintomi qishom tal-influwenza.

Total ta' 173 pazjent kienu randomised fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu doża orali waħda ta' baloxavir marboxil skont il-piż tal-ġisem (2 mg/kg għall-pazjenti li kienu jiżnu < 20 kg jew 40 mg għall-pazjenti li kienu jiżnu ≥ 20 kg) jew oseltamivir (doża skont il-piż tal-ġisem) għal 5 ijiem. Il-pazjenti setgħu jirċievu paracetamol kif meħtieġ. Pazjenti b'fatturi ospitanti li jippredisponu għall-iżvilupp ta' kumplikazzjonijiet (14 % (25/173)) ġew inklużi fl-istudju. Ir-razza predominanti tal-virus tal-influwenza f'dan l-istudju kienet is-subtip A/H3. L-oġettiv primarju kien li s-sigurtà ta' doża waħda ta' baloxavir marboxil titqabbel ma' 5 ijiem ta' oseltamivir mogħtija darbtejn kuljum. Oġettiv sekondarju kien li l-effikaċja ta' baloxavir marboxil titqabbel ma' oseltamivir abbażi tal-punti tat-tmiem tal-effikaċja inkluż iż-żmien biex jittaffew is-sinjali u s-sintomi tal-influwenza (sogħla u sintomi nażali, iż-żmien biex wieħed jerġa' jkun f'saħħtu u jagħmel attività normali u t-tul tad-deni).

Iż-żmien sakemm jittaffew is-sinjali u s-sintomi tal-influwenza kien komparabbli bejn il-grupp ta' baloxavir marboxil (medjan ta' 138.1 siegħa [CI ta' 95 %: 116.6, 163.2]) u l-grupp ta' oseltamivir (medjan ta' 150 siegħa [CI ta' 95 %: 115.0, 165.7]) (ara Tabella 7).

Tabella 7. Żmien sakemm jittaffew is-sinjali u s-sintomi tal-influwenza, popolazzjoni ITTI

Żmien sakemm jittaffew is-sintomi (Medjan [sighat])	
Baloxavir marboxil (CI ta' 95 %) N=80	Oseltamivir (CI ta' 95 %) N=43
138.1 (116.6, 163.2)	150.0 (115.0, 165.7)

It-tul medjan tad-deni kien komparabbli bejn il-grupp ta' baloxavir marboxil (41.2 siegħa [CI ta' 95 %: 24.5, 45.7]) u l-grupp ta' oseltamivir (46.8 siegħa [CI ta' 95 %: 30.0, 53.5]).

L-inċidenza globali ta' kumplikazzjonijiet relatati mal-influwenza (mewt, dhul l-isptar, pnemonja, bronkite, sinusite, otite medja, enċefalite/enċefalopatija, puplesiji mid-deni, mijožite) kienet ta' 7.4 % (6/81 pazjent) fil-grupp ta' baloxavir marboxil u 7 % (3/43 pazjent) fil-grupp ta' oseltamivir. L-inċidenza ta' otite medja kienet ta' 3.7 % (3/81 pazjent) fil-grupp ta' baloxavir marboxil u 4.7 % (2/43 pazjent) fil-grupp ta' oseltamivir. Sinusite, pnemonja u bronkite seħħew f'pazjent wieħed kull wieħed minnhom fil-grupp ta' baloxavir marboxil u puplesiji mid-deni seħħew f'pazjent wieħed fil-grupp ta' oseltamivir.

Pazjenti pedjatriċi (b'età ta' < sena)

Ministone-1 (CP40559) kien studju b'aktar minn ċentru wiehed, bi grupp wiehed u open-label biex jevalwa s-sigurtà, il-farmakokinetika u l-effikaċja ta' doża orali waħda ta' baloxavir marboxil f'pazjenti pedjatriċi (b'età ta' < sena) b'sintomi li jixbhu l-influwenza. L-iżgħar pazjent irreklutat kellu età ta' 3 ġimgħat. L-estrapolazzjoni tal-effikaċja għall-età ta' < sena kienet ibbażata fuq esponiment li jaqbel mill-adulti u minn tfal ta' età akbar.

Total ta' 48 pazjent irċevew doża orali waħda ta' baloxavir marboxil abbażi tal-piż tal-ġisem u l-età (2 mg/kg għall-pazjenti b'età ta' ≥ 3 xhur (N=39), 1 mg/kg għall-pazjenti b'età ta' ≥ 4 ġimgħat sa < 3 xhur (N=8) u 1 mg/kg għall-pazjenti b'età ta' < 4 ġimgħat (N=1)). Ir-razza tal-virus tal-influwenza predominanti f'dan l-istudju kienet is-sottotip A/H3. L-għan primarju kien li jiġu evalwati s-sigurtà u l-PK ta' doża orali waħda ta' baloxavir marboxil. Għan sekondarju kien li tiġi evalwata l-effikaċja ta' baloxavir marboxil abbażi tal-punti finali tal-effikaċja inkluż iż-żmien sakemm is-sinjali u s-sintomi tal-influwenza (soghla u sintomi fl-immieher, żmien biex wiehed jerga' jiehu saħħtu u jmur lura għall-attività normali u t-tul tad-deni) jittaffew. Ma ġie identifikat l-ebda tħassib għdid dwar is-sigurtà.

Profilassi tal-influwenza wara l-esponiment

Blockstone (1719T0834) kien studju ta' fażi 3, randomised, double-blind u b'aktar minn ċentru wiehed li sar fuq 749 individwu fil-Ġappun biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' doża waħda ta' pillola orali jew doża waħda ta' granijiet ta' baloxavir marboxil meta mqabbla ma' placebo għall-profilassi tal-influwenza wara l-esponiment. L-individwi kienu kuntatti fid-dar ta' pazjenti indiċi infettati bl-influwenza.

Kien hemm 607 individwi ta' ≥ 12 -il sena u 142 individwu ta' sena sa < 12-il sena li rċevew baloxavir marboxil b'doża skont il-piż, bħal fl-istudji tat-trattament, jew il-placebo. Il-maġġoranza tal-individwi (73.0 %) ġew irregistrati fi żmien 24 siegħa mill-bidu tas-sintomi fil-grupp ta' pazjenti indiċi. Ir-razez predominanti tal-virus tal-influwenza fil-pazjenti indiċi kienu s-subtip A/H3 (48.6 %) u s-subtip A/H1N1pdm (47.5 %) segwiti mill-influwenza B (0.7 %).

Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' individwi tad-dar li kienu infettati bil-virus tal-influwenza u li kellhom deni u mill-inqas sintomu respiratorju wiehed fil-perjodu minn Jum 1 sa Jum 10.

Kien hemm tnaqqis statistikament sinifikanti fil-proporzjon ta' individwi b'influwenza klinika kkonfermata fil-laboratorju minn 13.6 % fil-grupp tal-placebo għal 1.9 % fil-grupp ta' baloxavir marboxil (ara Tabella 8).

Tabella 8. Proporzjon ta' individwi bil-virus tal-influwenza, bid-deni, u mill-inqas sintomu respiratorju wiehed (baloxavir vs placebo)

Proporzjon ta' individwi bil-virus tal-influwenza, bid-deni, u mill-inqas sintomu respiratorju wiehed (%) popolazzjoni mITT*			
Baloxavir marboxil (CI ta' 95 %)	Placebo (CI ta' 95 %)	Proporzjon ta' riskju aġġustat (CI ta' 95 %)	Valur p
N=374 1.9 (0.8, 3.8)	N=375 13.6 (10.3, 17.5)	0.14 (0.06, 0.30)	< 0.0001
Proporzjon ta' individwi ta' ≥ 12-il sena bil-virus tal-influwenza, bid-deni, u mill-inqas sintomu respiratorju wiehed (%)			
N=303 1.3 (0.4, 3.3)	N=304 13.2 (9.6, 17.5)	0.10 (0.04, 0.28)	< 0.0001
Proporzjon ta' individwi ta' sena sa < 12-il sena bil-virus tal-influwenza, bid-deni, u mill-inqas sintomu respiratorju wiehed (%)			
N = 71 4.2 (0.9, 11.9)	N = 71 15.5 (8, 26)	0.27 (0.08, 0.90)	0.0339

* mITT: intenzjoni modifikata li jingħata t-trattament. Il-popolazzjoni mITT kienet tinkludi l-individwi randomised kollha li rċewew il-medicina tal-istudju u kellhom *data* dwar l-effikaċja wara l-linja bazi disponibbli fost il-membri tad-dar tal-pazjenti indiċi infettati bl-influwenza. Il-popolazzjoni mITT giet analizzata bħala randomised.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ġhoti orali, baloxavir marboxil jinbidel b'mod estensiv għall-metabolit attiv tiegħu, baloxavir. Il-koncentrazzjoni ta' baloxavir marboxil fil-plażma hija baxxa ħafna jew taht il-limitu ta' kwantitazzjoni (< 0.100 ng/mL).

Il-parametri farmakokinetiċi (PK - pharmacokinetic) ta' baloxavir ġew ikkaratterizzati f'individwi adulti f'saħħithom u f'pazjenti b'sintomi li jixbhu l-influwenza. Il-PK ta' baloxavir kienet deskritta l-ahjar permezz ta' mudell PK tal-popolazzjoni b'mudell ta' dispożizzjoni b'żewġ kompartimenti bi proċessi ta' assorbiment u eliminazzjoni tal-ewwel ordni, inkluż mudell sigmoid- E_{max} biex tiġi kkwantifikata l-maturazzjoni tat-tneħħija mal-età fit-trabi. Il-piż tal-ġisem u r-razza nstabu li għandhom effetti sinifikanti fuq il-PK.

Fl-adulti, wara għoti wiehed ta' baloxavir marboxil bid-dożi terapewtiċi, l- AUC_{0-inf} medja stmata ta' baloxavir kienet ta' 9580 u 4750 ng.siegha/mL, u s- C_{max} medja stmata kienet ta' 95.2 u 62.4 ng/mL fil-popolazzjonijiet Asjatiċi u mhux Asjatiċi, rispettivament.

Wara għoti ta' doża orali waħda ta' 80 mg ta' baloxavir marboxil, il-hin sal-kisba tal-oghla konċentrazzjoni (T_{max}) fil-plażma huwa ta' madwar 4 sigħat fi stat ta' sawm. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' baloxavir wara dożaġġ orali b'baloxavir marboxil ma gietx determinata.

L-effett tal-ikel

Fi studju dwar l-effett tal-ikel wara l-ġhoti ta' baloxavir marboxil b'doża ta' 40 mg lil voluntiera f'saħħithom, il-koncentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max} - *maximum plasma concentration*) u l-erja taht il-kurva (AUC_{0-inf} - *area under the curve*) ta' baloxavir ġew imnaqqsa bi 48 % (medja ġeometrika (CV %) ta' 67.6 (40.0) vs 130 (24.1) ng/mL) u 36 % (medja ġeometrika (SD) ta' 4540 (38.8) vs 7090 (19.6) ng.siegha/mL) f'kondizzjonijiet mitmugħa (ma' ikla ta' madwar 400 sa 500 kcal li jinkludu 150 kcal minn xaħam) meta mqabbla ma' kondizzjonijiet ta' sawm, rispettivament. It- T_{max} ma nbidlitx fil-preżenza tal-ikel. Fl-istudji kliniċi ma kien hemm l-ebda differenza klinikament rilevanti fl-effikaċja meta baloxavir ittieded mal-ikel meta mqabbel ma' mingħajr ikel.

Distribuzzjoni

Fi studju *in vitro*, l-irbit ta' baloxavir ma' proteini fis-serum tal-bniedem, primarjament albumin, huwa ta' 92.9 % sa 93.9 %. Il-volum evidenti ta' distribuzzjoni ta' baloxavir matul il-faži ta' eliminazzjoni terminali (V_z/F) wara għoti orali ta' darba ta' baloxavir marboxil huwa ta' madwar 1 180 L f'individwi Kawkasi u 647 L f'individwi Ġappuniżi. L-istimi tal-parametru PK tal-popolazzjoni kienu ta' 260 L għall-volum periferali evidenti ta' distribuzzjoni (V_p/F - apparent peripheral volume), u ta' 489 L u 735 L għall-volum ċentrali evidenti ta' distribuzzjoni (V_c/F - apparent central volume of distribution) fil-popolazzjonijiet Asjatiċi u mhux Asjatiċi, rispettivament.

Bijotrasformazzjoni

Baloxavir jiġi mmetabolizzat primarjament minn UGT1A3 biex jiġi fformat glucuronide b'kontribut żgħir minn CYP3A4 biex jiġi fformat sulfoxide.

Studji dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra

Abbażi ta' studji *in vitro* u *in vivo* dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra (DDI), baloxavir marboxil u baloxavir mhumieq mistennija li jinibixxu l-isoenzimi tal-familja CYP jew UGT jew li jikkawżaw induzzjoni rilevanti tal-enzimi CYP.

Abbażi ta' studji *in vitro* dwar it-trasportaturi u studji *in vivo* dwar id-DDI, mhi antiċipata l-ebda interazzjoni farmakokinetika rilevanti bejn baloxavir marboxil jew baloxavir u l-mediċini li huma substrati tat-trasportaturi li ġejjin: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, jew MATE2K.

Tneħħija

Wara għoti orali ta' darba ta' 40 mg ta' baloxavir marboxil ittikkettat b' $[^{14}C]$, il-proporzjon tar-radjuattività totali mneħħija mal-ippurgar kien ta' 80.1 % tad-doża mogħtija, bil-proporzjon fl-awrina jammonta għal 14.7 % (3.3 % u 48.7 % tad-doża mogħtija tneħħew bħala baloxavir fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament).

Eliminazzjoni

L-analiżijiet PK tal-popolazzjoni stmaw tneħħija orali evidenti (CL/F - apparent oral clearance) ta' 5.47 L/sieġha u 11.02 L/sieġha għal baloxavir fil-popolazzjonijiet Asjatiċi u mhux Asjatiċi, rispettivament.

Il-half-life evidenti ta' eliminazzjoni terminali ($t_{1/2,z}$) ta' baloxavir wara l-għoti orali ta' darba ta' baloxavir marboxil hija ta' 79.1, 50.3 u 29.4 sieġha f'adulti, adolexxenti u individwi pedjatriċi Kawkasi, rispettivament. Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, it-tneħħija orali evidenti (CL/F - apparent oral clearance) ta' baloxavir u l-volum ta' distribuzzjoni evidenti għall-kompartiment ċentrali (V_c/F - apparent central volume) żdiedu mal-piż tal-ġisem b'esponimenti differenti, għalhekk il-half-life hija iqsar f'pazjenti b'piż tal-ġisem aktar baxx (jiġifieri $t_{1/2}$ iqsar f'pazjenti pedjatriċi meta mqabbla mal-adulti) (ara Tabella 9 u s-sottosezzjoni 'Razza' hawn taħt).

Tabella 9. Il-half-life ta' baloxavir skont l-età u r-razza

	Età ta' < 12-il sena		Età ta' ≥ 12-il sena	
	Mhux Asjatiçi	Asjatiçi	Mhux Asjatiçi	Asjatiçi
t_{1/2} (siegha) Medja (SD)	29.4 (9.9)	35.6 (8.17)	50.3 (12.6)	59.6 (13.5)

Linearità/nuqqas ta' linearità

Wara għoti orali ta' darba ta' baloxavir marboxil, baloxavir juri farmakokinetika lineari fil-firxa tad-doża ta' 6 mg sa 80 mg.

Popolazzjonijiet speċjali*Piż tal-ġisem*

Il-piż tal-ġisem huwa kovarjat sinifikanti għall-farmakokinetika ta' baloxavir abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, indipendentement mill-età. Ir-rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ għal baloxavir marboxil huma bbażati fuq il-piż tal-ġisem kemm f'pazjenti adulti kif ukoll f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.2).

Sess

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma identifikatx effett klinikament sinifikanti tas-sess fuq il-farmakokinetika ta' baloxavir. Mhu mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża abbażi tas-sess.

Razza

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ir-razza hija kovarjat indipendenti mill-età fuq is-CL/F u l-Vc/F ta' baloxavir flimkien mal-piż tal-ġisem; madankollu, mhu mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża ta' baloxavir marboxil abbażi tar-razza.

Età

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni bl-użu ta' konċentrazzjonijiet ta' baloxavir fil-plażma minn studji kliniċi f'individwi li għandhom bejn sena u 85 sena ma identifikatx l-età bħala kovarjat rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' baloxavir. F'analizi PK tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 57 pazjent pedjatriku b'età ta' inqas minn sena, l-età influwenzat b'mod sinifikanti s-CL/F ta' baloxavir; għet stmata half-life ta' maturazzjoni ta' 38.3 ġimghat. Madankollu, mhu mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża ta' baloxavir marboxil abbażi tal-età.

Popolazzjoni pedjatrika

Id-data farmakokinetika ta' baloxavir kienet miġbura f'pazjenti li għandhom bejn 3 ġimghat u < 12-il sena. Il-kors ta' dożaġġ aġġustat skont il-piż tal-ġisem (2 mg/kg għal sa 20 kg u 40 mg għal ≥ 20 kg) jipprovdri esponimenti simili ta' baloxavir għad-doži terapewtiċi ta' baloxavir marboxil fl-adulti (40 mg għall-pazjenti adulti ta' < 80 kg u 80 mg għall-pazjenti adulti ta' ≥ 80 kg) kemm fil-popolazzjoni Asjatika kif ukoll f'dik mhux Asjatika (ara Tabella 10).

Tabella 10. Parametri farmakokinetiċi medji (5 - 95 perċentil) ta' baloxavir f'pazjenti mhux Asjatiċi b'età minn 3 ġimghat 'il fuq li kienu qed jirċievu għoti orali wiehded ta' baloxavir marboxil

Grupp ta' età	Grupp tad-doża*	N	AUC _{0-inf} (ng.siegha/mL)	C _{max} (ng/mL)	C ₇₂ (ng/mL)	T _{max} (siegha)	T _{1/2} (siegha)
22 - < 28 jum	1 mg/kg**	1	2640 [NA,NA]***	66.9 [NA,NA]	8.71 [NA,NA]	5 [NA,NA]	23.4 [NA,NA]
28 jum - <3 xh ur	1 mg/kg**	8	2580 [864,4880]	57.1 [37.1,80.4]	9.53 [1.3,20.3]	6.5 [2,13]	25.2 [13,32.8]

Grupp ta' età	Grupp tad-doża*	N	AUC _{0-inf} (ng.siegha/mL)	C _{max} (ng/mL)	C ₇₂ (ng/mL)	T _{max} (siegha)	T _{1/2} (siegha)
3 xhur - < sena	2 mg/kg	37	5670 [1800,11900]	144 [48.8,294]	18.4 [4.43,41.5]	5.09 [2,13]	22.9 [15.5,30.3]
sena - < sentejn	2 mg/kg	8	3260 [1670,5970]	95.5 [33.1,215]	10.0 [2.02,14.2]	3.56 [1.5,7]	23 [11.6,38.8]
sentejn - < 12-il sena	2 mg/kg	32	4490 [765,9070]	116 [21.4,272]	15.0 [3.06,32.2]	3.94 [1.5,7.5]	24.2 [17.4,35.3]
	40 mg	64	4650 [1770,9130]	87.1 [31.1,147]	19.1 [7.36,39.2]	5.51 [2.5,10.5]	33.8 [21.7,52.4]
12 - < 18-il sena	40 mg	44	3520 [1230,7470]	52.7 [17.5,94.3]	15.5 [5.76,31.2]	4.32 [1.5,7.5]	42.9 [32,69]
	80 mg	13	6600 [2730,11600]	83.7 [43.9,147]	29.6 [12.1,51.7]	5.19 [1,13]	50.7 [34.2,64.5]
18-il sena 'l fuq	40 mg	310	3470 [1440,6350]	47.4 [20.6,86.2]	15.4 [6.36,27.8]	4.67 [1.5,10]	47.7 [31.2,67.5]
	80 mg	338	5880 [2270,11200]	73.4 [27.5,141]	26.2 [10.7,49.4]	5.19 [2,11]	52.8 [33.6,76.2]

* Il-gruppi tad-doża huma bbażati fuq il-piż tal-ġisem: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** Għall-kategoriji tal-età minghajr osservazzjonijiet PK bid-doża rakkomandata ta' baloxavir marboxil, l-immudellar PK tal-popolazzjoni jbassar li doża ta' 2 mg/kg fi tfal b'età minn 22 jum sa 3 xhur tipproduci esponiment simili għall-adulti u għal tfal ta' età akbar.

***NA: Not available (mhux disponibbli)

Il-farmakokinetika ta' baloxavir f'pazjenti pedjatriċi li għandhom < 3 ġimgħat ma ġietx stabbilita.

Anzjani

Id-data farmakokinetika miġbura minn 181 pazjent li għandhom ≥ 65 sena turi li l-esponiment għal baloxavir fil-plażma kien simili għal dak fil-pazjenti li għandhom minn ≥ 12 sa 64 sena.

Indeboliment tal-fwied

Ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' baloxavir f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied (klassi A u B ta' Child-Pugh) meta mqabbla ma' kontrolli f'pazjenti f'saħħithom b'funzjoni normali tal-fwied.

Il-farmakokinetika f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied ma ġietx evalwata (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-effetti ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' baloxavir marboxil jew baloxavir ma ġewx evalwati. L-indeboliment tal-kliewi mhuwiex mistenni li jibdel l-eliminazzjoni ta' baloxavir marboxil jew ta' baloxavir.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku akut u minn dozi ripetuti, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ġie osservat titwil ta' PT u APTT fil-firien f'esponimenti mill-inqas daqs l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC_{0-24 siegha} f'kundizzjonijiet sperimentali speċifiċi, jiġifieri fi stat sajjem u meta l-ikel kien awtoklavat jew ittrattat b'radjazzjoni, u dan wassal għal kondizzjonijiet li jillimitaw il-vitamina K jew iwasslu għan-nuqqas tagħha. Dawn l-effetti ma ġewx osservati fi studji fix-xadini sa perjodu ta'

4 ġimġhat fl-ogħla doża ttestjata ekwivalenti għal 8 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC₀₋₂₄ siegħa. Dawn huma kkunsidrati li għandhom rilevanza klinika limitata.

Ma twettqux studji dwar il-karċinoġeniċità b'baloxavir marboxil.

Il-promediċina baloxavir marboxil, u l-forma attiva tagħha, baloxavir, ma kinux ikkunsidrati ġenotossiċi peress li kellhom riżultat negattiv fit-testijiet ta' mutazzjoni invertita fil-batterji, testijiet tal-mikronuklei b'ċelluli mammiferi kkolturati, u peress li baloxavir marboxil kien negattiv f'test tal-mikronukleu *in vivo* f'annimali ġerriema.

Baloxavir marboxil ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità meta ngħata mill-halq lil firien irġiel u nisa b'dożi li jipprovdu esponiment ekwivalenti għal 5 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC₀₋₂₄ siegħa.

Baloxavir marboxil ma kkawżax malformazzjonijiet fil-firien jew fil-fniek.

L-istudju ta' baloxavir marboxil mill-halq dwar l-iżvilupp tal-embrijun u tal-fetu fil-firien b'dożi ta' kuljum mill-Ġurnata ta' ġestazzjoni 6 sa 17 ma wera l-ebda sinjal ta' effett tossiku fuq l-omm jew fuq il-fetu sal-ogħla doża ttestjata li tipprovdi esponiment ekwivalenti għal 5 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC₀₋₂₄ siegħa.

Fil-fniek, doża li tipprovdi esponiment ekwivalenti għal 14-il darba l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC₀₋₂₄ siegħa wera l-MHRD ikkawżat effett tossiku fuq l-omm li wassal għal korrimenti u żieda sinifikanti fl-inċidenza ta' feti b'varjazzjoni skeletrika (kustilja ċervikali). Il-varjazzjonijiet skelettriċi ġew assorbiti mill-ġdid matul il-proċess tat-tkabbir ta' vertebra ċervikali maġenbhom. Doża li tipprovdi esponiment ekwivalenti għal 6 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC₀₋₂₄ siegħa fil-fniek ma kellhiex effetti avversi.

L-istudju ta' qabel u wara t-twelid fil-firien ma weriex sejbiet avversi relatati ma' baloxavir marboxil f'firien ommijiet u frieh sal-ogħla doża ttestjata li tipprovdi esponiment ekwivalenti għal 5 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC₀₋₂₄ siegħa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Silica, colloidal anidru (E551)
Hypromellose (E464)
Maltitol (E965)
Mannitol (E421)
Povidone (K25) (E1201)
Sodium chloride
Togħma ta' frawli (inkluz propylene glycol)
Sucralose (E955)
Talc (E553b)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin

Wara r-rikostituzzjoni, uża fi żmien 10 sigħat.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Qabel ir-rikostituzzjoni: Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Zomm il-flixxun magħluq sew sabiex tilqa' mill-umdità.

Wara r-rikostituzzjoni: Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-ħgieġ ambra b'għatu bil-kamin li ma jinfetaħx mit-tfal u li juri li ma jkunx ġie mbaġħbas.

Kull kaxxa tal-kartun fiha: Flixxun wiehed, adapter tal-flixxun wiehed li jingħafas 'il ġewwa, tazza tal-kejl wahda, siringa orali ta' 3 mL bi plunger oranġjo u siringa orali ta' 10 mL bi plunger trasparenti.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Thawwadx il-flixxun.
Evita kuntatt mal-ġilda.

Huwa rakkomandat li Xofluza granijiet għal suspensjoni orali għandhom jiġu rrikostitwiti minn professjonist tal-kura tas-saħħa qabel ma jingħataw. Jekk meħtieġ, il-pazjent jew min jiehu ħsiebu jista' wkoll jirrikostitwixxi s-suspensjoni orali. Il-professjonist tal-kura tas-saħħa għandu jispjega lill-individwu jew lil min jiehu ħsiebu dwar kif jikkostitwixxu s-suspensjoni u għandu jagħtihom il-parir biex jaqraw l-istruzzjonijiet għall-użu qabel il-preparazzjoni u l-ġhoti.

Xofluza granijiet għal suspensjoni orali għandhom jittiehdu immedjatament jew fi żmien 10 sigħat mir-rikostituzzjoni. Armi s-suspensjoni jekk ma tintużax fi żmien 10 sigħat mir-rikostituzzjoni.

Preparazzjoni tas-suspensjoni orali

- 1 Taptap bil-mod il-qieġ tal-flixxun biex il-granijiet jisseparaw minn xulxin.
- 2 Żid 20 mL ta' ilma tax-xorb imkejjel mal-granijiet, bl-użu ta' tazza tal-kejl.
- 3 Thawwadx il-flixxun.
- 4 Dawwar is-suspensjoni bil-mod biex tiżgura li l-granijiet ikunu sospizi b'mod uniformi.
- 5 Ikteb il-hin ta' "Armi wara" (10 sigħat mill-hin tar-rikostituzzjoni) fuq it-tikketta tal-flixxun.
- 6 Indika l-volum tas-suspensjoni orali (2 mg/mL) li għandha tingibed, abbażi tal-piż tal-ġisem (ara Tabella 1).

Id-dehra wara r-rikostituzzjoni hija suspensjoni opaka bajda fil-griz, bajda sa isfar ċar.

Irreferi għall-Istruzzjonijiet għall-Użu inklużi fil-kartuna għal dettalji sħaħ dwar il-preparazzjoni u l-ġhoti ta' Xofluza granijiet għal suspensjoni orali.

Icċekkja l-istruzzjonijiet tal-manifattur għad-daqs u d-dimensjonijiet tat-tubu tat-tmigh enterali.

Għall-ġhoti minn tubi ta' tmigh enterali, igbed is-suspensjoni b'siringa enterali. Lahlaħ b'1 mL ilma qabel u wara l-ġhoti enterali.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1500/005

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 07 ta' Jannar 2021
Data tal-aħħar tiġdid: 17 ta' Novembru 2025

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Xofluza 10 mg granijiet f'qartas
Xofluza 30 mg granijiet f'qartas
Xofluza 40 mg granijiet f'qartas

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Xofluza 10 mg granijiet f'qartas

Kull qartas fih 500 mg ta' granijiet, ekwivalenti għal 10 mg ta' baloxavir marboxil.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull qartas ta' 10 mg fih inqas minn 1 mmol (23.0 mg) sodium u 175 mg ta' maltitol.

Xofluza 30 mg granijiet f'qartas

Kull qartas fih 1500 mg ta' granijiet, ekwivalenti għal 30 mg ta' baloxavir marboxil.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull qartas ta' 30 mg fih inqas minn 1 mmol (23.0 mg) sodium u 525 mg ta' maltitol.

Xofluza 40 mg granijiet f'qartas

Kull qartas fih 2000 mg ta' granijiet, ekwivalenti għal 40 mg ta' baloxavir marboxil.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull qartas ta' 40 mg fih 1.03 mmol (jew 23.6 mg) sodium u 700 mg ta' maltitol.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Granijiet f'qartas.
Granijiet bojod għal sofor ċari.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament tal-influwenza

Xofluza huwa indikat għat-trattament tal-influwenza mhux ikkomplikata f'pazjenti b'età minn 3 ġimgħat 'il fuq.

Profilassi tal-influwenza wara l-esponiment

Xofluza huwa indikat għal profilassi tal-influwenza wara l-esponiment f'individwi b'età minn 3 ġimgħat 'il fuq.

Xofluza għandu jintuża skont ir-rakkomandazzjonijiet uffiċjali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Požoloġija

Trattament tal-influwenza

Doża waħda ta' baloxavir marboxil għandha tittiehed malajr kemm jista' jkun fi żmien 48 siegħa mill-bidu tas-sintomu/i.

Profilassi tal-influwenza wara l-esponiment

Doża waħda ta' baloxavir marboxil għandha tittiehed malajr kemm jista' jkun fi żmien 48 siegħa wara kuntatt mill-qrib ma' individwu li huwa magħruf jew issuspettat li għandu l-influwenza (ara sezzjoni 5.1).

Adulti, adolexxenti, tfal u trabi (età ta' ≥ 3 ġimgħat)

Id-doża orali waħda rakkomandata ta' baloxavir marboxil hija determinata mill-piż tal-ġisem (ara Tabella 1).

L-adulti, l-adolexxenti u t-tfal li jiżnu ≥ 20 kg li jistgħu jibbilgħu l-pilloli jistgħu minflok jirċievu trattament bil-pilloli ta' Xofluza b' doża ta' 40 mg jew 80 mg skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent. Irreferi għall-SmPC tal-pilloli ta' Xofluza għal informazzjoni dwar id-doża.

Tabella 1. Dożaġġ ta' baloxavir marboxil skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent (età ta' ≥ 3 ġimgħat)

Piż tal-ġisem tal-pazjent (kg)	Doża waħda rakkomandata ta' baloxavir marboxil skont il-firxa ^a bbażata fuq il-piż
< 9 kg	2 mg/kg ^b
≥ 9 kg sa < 15-il kg	20 mg ^c
≥ 15 -il kg sa < 20 kg	30 mg
≥ 20 kg sa < 80 kg	40 mg
≥ 80 kg	80 mg ^d

^a Dożaġġ skont il-firxa bbażata fuq il-piż japplika għal piż tal-ġisem ta' ≥ 9 kg. Piż tal-ġisem ta' < 9 kg isegwi d-dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem.

^b Il-preparazzjoni u l-ghoti tas-suspensjoni (2 mg/mL) iridu jsiru mill-professionist tal-kura tas-saħħa. Doża ta' 2 mg/kg tehtieg il-qartas ta' 40 mg. Irid jingħata 1 mL għal kull kg (tal-piż tal-ġisem) tas-suspensjoni, eż. tifel/tifla li jiżnu 8 kg iridu jirċievu 8 mL tas-suspensjoni.

^c Din id-doża tehtieg 2x Xofluza 10 mg granijiet f'qartas.

^d Din id-doża tehtieg 2x Xofluza 40 mg granijiet f'qartas.

M'hemm l-ebda *data* klinika dwar l-użu ta' doża ripetuta ta' baloxavir marboxil għat-trattament ta' influwenza mhux ikkomplikata jew għal profilassi wara l-esponiment fi kwalunkwe staġun wieħed tal-influwenza.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied (klassi A jew B ta' Child-Pugh). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' baloxavir marboxil ma ġewx determinati f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (klassi C ta' Child-Pugh).

Indeboliment tal-kliewi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' baloxavir marboxil fit-trabi li twieldu qabel iż-żmien u t-tfal b'età ta' < 3 ġimgħat ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali jew enterali.

Xofluza jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2). Il-granijiet u l-granijiet imħallta mal-ilma tax-xorb m'għandhomx jithalltu mal-ikel. Kwalunkwe taħlit mhux skont ir-rakkomandazzjonijiet huwa r-responsabbiltà tal-professjonist tal-kura tas-saħħa jew tal-utent.

Xofluza m'għandux jittiehed ma' prodotti li fihom ketajins polivalenti bħal lassattivi, antaċidi jew supplimenti orali li fihom iron, zinc, selenium, calcium jew magnesium (ara sezzjoni 4.5).

Għal istruzzjonijiet fuq il-preparazzjoni tal-granijiet ta' Xofluza qabel jingħataw, ara sezzjoni 6.6.

Id-doża rakkomandata tista' tingħata permezz ta' tubu tat-tmiġ enterali. It-tubu għandu jitlaħlaħ bl-ilma qabel u wara li jingħata Xofluza. Segwi l-istruzzjonijiet tal-manifattur għat-tubu tat-tmiġ biex tagħti l-medicina, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Sodium

Il-granijiet f'qartas ta' 10 mg u 30 mg fihom anqas minn 23 mg ta' sodium f'kull qartas, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Il-granijiet f'qartas ta' 40 mg fihom 23.6 mg ta' sodium f'kull qartas. Dan huwa ekwivalenti għal 1.2 % tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Maltitol

Dan il-prodott medicinali fih 175 mg, 525 mg u 700 mg ta' maltitol fil-granijiet f'qartas ta' 10 mg, 30 mg u 40 mg, rispettivament. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

L-effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq baloxavir marboxil jew il-metabolit attiv tiegħu baloxavir

Prodotti li fihom ketajins polivalenti jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' baloxavir fil-plażma. Xofluza m'għandux jittiehed ma' prodotti li fihom ketajins polivalenti bħal lassattivi, antaċidi jew supplimenti orali li fihom iron, zinc, selenium, calcium jew magnesium.

Rispons immuni għall-virus tal-influenza

Ma twettqux studji ta' interazzjoni b'tilqim kontra l-influenza u baloxavir marboxil. Fi studji dwar influenza akkwiziżta b'mod naturali, it-trattament b'Xofluza ma fixkilx ir-rispons umorali tal-antikorpi għall-infezzjoni tal-influenza.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' baloxavir marboxil f'nisa tqal.

Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bħala prekawzjoni, huwa preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' Xofluza waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk baloxavir marboxil jew baloxavir jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Baloxavir marboxil u l-metaboliti tiegħu jintreħew fil-ħalib ta' firien li jkunu qed ireddegħu.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhuwiex eskluż.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx it-terapija b'Xofluza, wara li jitqies il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa fi studji f'annimali li twettqu b'baloxavir marboxil (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Xofluza m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ġew osservati reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq, li jinkludu rapporti ta' anafilassi/reazzjonijiet anafilattiċi u forom inqas severi ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, inkluzi urtikarja u anġjoedima. Minn dawn ir-reazzjonijiet avversi, l-urtikarja biss ġiet osservata fi studji kliniċi b'kategorija ta' frekwenza stmata ta' "mhux komuni".

Lista tar-reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina li għejjin għew identifikati minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'baloxavir marboxil (Tabella 2) abbażi ta' rapporti ta' każijiet spontani u każijiet minn programmi ta' studju mhux intervenzjonali. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina huma mnizzla skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi f'MedDRA u l-istima tal-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa tal-medicina hija bbażata fuq il-konvenzjoni li għejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$); rari hafna ($< 1/10000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji mnizzla l-ewwel.

Tabella 2. Reazzjonijiet avversi tal-medicina minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq fl-adulti, l-adolesxenti u l-pazjenti pedjatriċi

Klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC - <i>system organ class</i>)	Reazzjoni avversa (terminu ppreferut (PT - preferred term), MedDRA)	Frekwenza
Disturbi fis-sistema immuni	Anafilassi ^a	Mhux magħrufa
	Reazzjonijiet anafilattiċi ^a	Mhux magħrufa
	Sensittività eċċessiva ^a	Mhux magħrufa
Disturbi gastrointestinali	Dijarea ^b	Komuni
	Rimettar ^b	Komuni
	Kolite iskemika ^a	Mhux magħrufa
Disturbi fil-ġilda u taħt il-ġilda	Urtikarja ^b	Mhux komuni
	Anġjoedima ^a	Mhux magħrufa

^aMhux irrappurtati fi studji kliniċi.

^bIl-kalkolu tal-frekwenza huwa bbażat fuq studji kliniċi li tlestew.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil tas-sigurtà ta' baloxavir marboxil f'pazjenti pedjatriċi (3 ġimgħat sa < 12 -il sena) kien determinat minn *data* miġbura minn studji ta' trattament u ta' profilassi wara l-esponiment u għall-pazjenti b'età ta' 5 snin u aktar mill-istudju dwar it-trażmissjoni tal-influwenza fid-dar. It-Tabella 3 tippreżenta r-reazzjonijiet avversi tal-medicina identifikati mill-esperjenza tal-prova klinika.

Reazzjoni anafilattika, anafilassi, urtikarja u anġjoedima (nefha tal-wieċ, ta' tebqet il-ġhajj u tax-xufftejn) għew irrappurtati wara t-tqegħid fis-suq fil-popolazzjoni pedjatrika (ara Tabella 2).

Tabella 3. Reazzjonijiet avversi tal-medicina fit-tfal mill-esperjenza tal-prova klinika

Klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC - <i>system organ class</i>)	Reazzjoni avversa (terminu ppreferut (PT - preferred term), MedDRA)	Frekwenza
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Komuni
	Rimettar	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx	Komuni

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Waslu rapporti ta' doži eċċessivi b'baloxavir marboxil minn provi kliniċi u matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Fil-maġġoranza tal-każijiet li rrappurtaw doża eċċessiva, ma għet irrappurtata l-ebda reazzjoni avversa. M'hemmx biżżejjed *data* biex jiġi ddeterminat liema sintomi jistgħu jiġu antiċipati bħala riżultat ta' doża eċċessiva.

Immaniġġar

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku magħruf għal Xofluza. F'każ ta' doża eċċessiva, għandha tinbeda kura medika standard ta' appoġġ abbażi tas-sinjali u s-sintomi tal-pazjent.

Huwa improbabbli li baloxavir jitneħħa b'mod sinifikanti permezz ta' dijalisi minħabba l-livell għoli ta' rbit mal-proteini fis-serum.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali oħra. Kodiċi ATC: J05AX25.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Baloxavir marboxil huwa promediċina li tinbidel permezz ta' idroliżi għal baloxavir, il-forma attiva li għandha attività kontra l-influenza. Baloxavir jaġixxi fuq il-cap-dependent endonuclease (CEN), enzima speċifika għall-virus tal-influenza fis-subunità ta' polymerase acidic (PA) tal-kumpless tal-RNA polymerase virali u b'hekk jinibixxi t-traskrizzjoni tal-ġenomi tal-virus tal-influenza li twassal għal inibizzjoni tar-replikazzjoni tal-virus tal-influenza.

Attività in vitro

Il-konċentrazzjoni ta' inibizzjoni ta' 50 % (IC₅₀) ta' baloxavir kienet ta' 1.4 sa 3.1 nmol/L għall-viruses tal-influenza A u ta' 4.5 sa 8.9 nmol/L għall-viruses tal-influenza B f'assaġġ tal-inibizzjoni tal-enzima.

F'assaġġ ta' koltura taċ-ċelluli MDCK, il-valuri medjani tal-konċentrazzjoni effettiva ta' 50 % (EC₅₀) ta' baloxavir kienu ta' 0.73 nmol/L (n=31; firxa: 0.20-1.85 nmol/L) għar-razez tas-subtip A/H1N1, 0.83 nmol/L (n=33; firxa: 0.35-2.63 nmol/L) għar-razez tas-subtip A/H3N2, u 5.97 nmol/L (n=30; firxa: 2.67-14.23 nmol/L) għar-razez tat-tip B.

F'assaġġ ta' tnaqqis tat-titru tal-virus ibbażat fuq iċ-ċelluli MDCK, il-valuri tal-konċentrazzjoni effettiva ta' 90 % (EC₉₀) ta' baloxavir kienu fil-firxa ta' 0.46 sa 0.98 nmol/L għall-viruses tas-subtip A/H1N1 u A/H3N2, 0.80 sa 3.16 nmol/L għall-viruses tas-subtip avjarju A/H5N1 u A/H7N9, u 2.21 sa 6.48 nmol/L għall-viruses tat-tip B.

Reżistenza

Il-viruses bil-mutazzjonijiet PA/I38T/F/M/N/S jew bil-mutazzjoni PA/T20K magħżula *in vitro* jew fi studji kliniċi wrew tnaqqis fis-suxxettibbiltà għal baloxavir. Il-mutazzjonijiet PA/I38T/F/M/N/S wasslu għal żieda fil-valuri tal-EC₅₀ li jvarjaw minn 11 sa 57 darba għall-viruses tal-influenza A u minn darbtejn sa 8 darbiet għall-viruses tal-influenza B. Il-mutazzjoni PA/T20K wasslet għal żieda ta' 7 darbiet fil-valur tal-EC₅₀ għall-virus tal-influenza B.

Fl-erba' studji ta' fażi 3 tat-trattament tal-influenza mhux ikkumplikata u studju ta' fażi 3b tat-trażmissjoni tal-influenza fid-dar, ma nstabt l-ebda reżistenza għal baloxavir f'izolati fil-linja bażi. Fiż-żewġ studji dwar it-trattament b'baloxavir marboxil fl-adulti u l-adolesxenti, il-mutazzjonijiet PA/I38T/M/N li żviluppaw mat-trattament instabu f'36/370 (9.7 %) u fi 15/290 (5.2 %) pazjent ittrattat b'baloxavir marboxil iżda ma nstabu fl-ebda pazjent ittrattat bi placebo.

Fl-istudju ta' fażi 3 f'pazjenti pedjatriċi b'età minn sena sa < 12-il sena (Ministone-2 (CP40563)), instabu mutazzjonijiet PA/I38T/M/S li żviluppaw mat-trattament fi 11 minn 57 (19.3 %) individwu infettat bl-influenza fil-grupp tat-trattament b'baloxavir marboxil.

Fl-istudju ta' fażi 3 f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' < sena (Ministone-1 (CP40559)), ġew osservati PA/I38T u PA/T20K fi 2 minn 13-il (15.4 %) individwu infettat bl-influenza li ġew ittrattati b'baloxavir marboxil.

Fl-istudju ta' fażi 3 ta' profilassi wara l-esponiment (Blockstone (1719T0834)), PA/I38T/M instabu f'10 minn 374 (2.7 %) individwu ttrattati b'baloxavir marboxil. Ma ġewx osservati s-sostituzzjonijiet PA/I38 f'individwi ttrattati bil-plaċebo, bl-eċċezzjoni ta' żewġ individwi li rċewew baloxavir marboxil bħala mediċina ta' salvataġġ.

Fi studju ta' fażi 3b tat-trażmissjoni tal-influenza fid-dar, ġew osservati l-mutazzjonijiet PA/I38M/N/T li żviluppaw mat-trattament fi 15 minn 208 pazjenti indiċi infettati bl-influenza (7.2 %) fil-grupp ta' baloxavir marboxil.

Baloxavir huwa attiv *in vitro* kontra viruses tal-influenza li huma kkunsidrati reżistenti għall-inibituri ta' neuraminidase, inklużi razez bil-mutazzjonijiet li ġejjin: H274Y f'A/H1N1, E119V u R292K f'A/H3N2, R152K u D198E fil-virus tat-tip B, H274Y f'A/H5N1, R292K f'A/H7N9.

Provi kliniċi

Trattament tal-influenza mhux ikkumplikata

Pazjenti adulti u adolexxenti

Capstone 1 (1601T0831) kien studju ta' fażi 3 randomised, double-blind u b'aktar minn ċentru wieħed li sar fil-Ġappun u fl-Istati Uniti biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' doża waħda ta' pillola orali ta' baloxavir marboxil meta mqabbel ma' plaċebo u ma' oseltamivir f'pazjenti adulti u adolexxenti f'saħħithom (b'età minn ≥ 12 -il sena sa ≤ 64 sena) b'influenza mhux ikkumplikata. Il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu baloxavir marboxil (il-pazjenti li kienu jiżnu minn 40 sa < 80 kg irċewew 40 mg u l-pazjenti li kienu jiżnu ≥ 80 kg irċewew 80 mg), oseltamivir 75 mg darbtejn kuljum għal 5 ijiem (jekk b'età ta' ≥ 20 sena biss) jew plaċebo. Id-dożaġġ seħħ fi żmien 48 siegħa minn meta s-sintomi dehru għall-ewwel darba.

Total ta' 1 436 pazjent (li minnhom 118 kellhom età ta' ≥ 12 -il sena sa ≤ 17 -il sena) kienu rreġistrati fl-istaġun tal-influenza fl-Emisfera tat-Tramuntana fl-2016-2017. Ir-razza predominanti tal-virus tal-influenza f'dan l-istudju kienet is-subtip A/H3 (84.8 % sa 88.1 %) segwit mit-tip B (8.3 % sa 9.0 %) u s-subtip A/H1N1pdm (0.5 % sa 3.0 %). Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja kien iż-żmien sakemm jittaffew is-sintomi (soghla, uġiġh fil-grizmejn, uġiġh ta' ras, kongestjoni fl-immieher, deni jew tkexxix ta' bard, uġiġh fil-muskoli jew fil-ġogi, u għeja) (TTAS). Baloxavir marboxil wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fit-TTAS meta mqabbel mal-plaċebo (Tabella 4).

Tabella 4. Capstone 1: Żmien sakemm jittaffew is-sintomi (baloxavir marboxil vs placebo), popolazzjoni ITTI*

Żmien sakemm jittaffew is-sintomi (Medjan [sighat])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (CI ta' 95 %) N=455	Placebo (CI ta' 95 %) N=230	Differenza bejn Baloxavir marboxil u placebo (CI ta' 95 % għad- differenza)	Valur p
53.7 (49.5, 58.5)	80.2 (72.6, 87.1)	-26.5 (-35.8, -17.8)	< 0.0001

CI: Confidence interval (Intervall ta' Kunfidenza)

*ITTI: Il-popolazzjoni infettata bl-intenzjoni li tiġi ttrattata kienet tikkonsisti f'pazjenti li rċewew il-medicina tal-istudju b' djanjosi kkonfermata tal-influenza. Il-konferma tal-influenza kienet ibbażata fuq ir-riżultati tal-RT-PCR fil-Jum 1.

Meta l-grupp ta' baloxavir marboxil tqabbel mal-grupp ta' oseltamivir, ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fit-TTAS (53.5 siegħa vs 53.8 siegħa, rispettivament).

It-TTAS medjan (CI ta' 95 %) kien ta' 49.3 (44.0, 53.1) u 82.1 (69.5, 92.9) siegħa għall-pazjenti li kellhom is-sintomi għal > 0 sa ≤ 24 siegħa, u ta' 66.2 (54.4, 74.7) u 79.4 (69.0, 91.1) siegħa għall-pazjenti li kellhom is-sintomi għal > 24 sa ≤ 48 siegħa għal baloxavir marboxil u placebo, rispettivament.

Il-hin medjan għar-riżoluzzjoni tad-deni f'pazjenti ttrattati b'baloxavir marboxil kien ta' 24.5 siegħa (CI ta' 95 %: 22.6, 26.6) meta mqabbel ma' 42.0 siegħa (CI ta' 95 %: 37.4, 44.6) f'dawk li kienu qed jirċievu l-placebo. Ma giet innotata l-ebda differenza fit-tul ta' żmien tad-deni fil-grupp ta' baloxavir marboxil meta mqabbel mal-grupp ta' oseltamivir.

Capstone 2 (1602T0832) kien studju ta' fażi 3 randomised, double-blind u b'aktar minn ċentru wiehed biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' doża waħda ta' pillola orali ta' baloxavir marboxil meta mqabbel mal-placebo u ma' oseltamivir f'pazjenti adulti u adolexxenti (b'età ta' ≥ 12-il sena) b'influenza mhux ikkumplikata li kellhom mill-inqas fattur ospitanti wiehed li jippreddisponi għall-iżvilupp ta' kumplikazzjonijiet. Il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu doża orali waħda ta' baloxavir marboxil (skont il-piż bħal f'Capstone 1), oseltamivir 75 mg darbtejn kuljum għal 5 ijiem, jew placebo. Id-dożagġ sehh fi żmien 48 siegħa minn meta s-sintomi dehru għall-ewwel darba.

Mit-total ta' 2 184 pazjent 59 kellhom età ta' ≥ 12 sa ≤ 17-il sena, 446 kellhom età ta' ≥ 65 sa ≤ 74 sena, 142 kellhom età ta' ≥ 75 sa ≤ 84 sena u 14 kellhom età ta' ≥ 85 sena. Il-viruses predominanti tal-influenza f'dan l-istudju kienu s-subtip A/H3 (46.9 % sa 48.8 %) u l-influenza B (38.3 % sa 43.5 %). Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja kien iż-żmien għat-titjib tas-sintomi tal-influenza (soghla, uġiġh fil-grizmejn, uġiġh ta' ras, kongestjoni fl-immieher, deni jew tkexkix ta' bard, uġiġh fil-muskoli jew fil-ġogi, u gheja) (TTIS). Baloxavir marboxil wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fit-TTIS meta mqabbel mal-placebo (Tabella 5).

Tabella 5. Capstone 2: Żmien għat-titjib fis-sintomi tal-influenza (baloxavir marboxil vs placebo), popolazzjoni ITTI

Żmien għat-titjib fis-sintomi tal-influenza (Medjan [sighat])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (CI ta' 95 %) N=385	Placebo (CI ta' 95 %) N=385	Differenza bejn Baloxavir marboxil u placebo (CI ta' 95 % għad- differenza)	Valur p
73.2 (67.2, 85.1)	102.3 (92.7, 113.1)	-29.1 (-42.8, -14.6)	< 0.0001

Meta l-grupp ta' baloxavir marboxil tqabbel mal-grupp ta' oseltamivir, ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fit-TTIS (73.2 siegħa vs 81.0 siegħa, rispettivament).

It-TTIS medjan (CI ta' 95 %) kien ta' 68.6 (62.4, 78.8) u 99.1 (79.1, 112.6) siegħa għall-pazjenti li kellhom sintomi għal > 0 sa ≤ 24 siegħa, u ta' 79.4 (67.9, 96.3) u 106.7 (92.7, 125.4) siegħa għall-pazjenti li kellhom sintomi għal > 24 sa ≤ 48 siegħa għal baloxavir marboxil u placebo, rispettivament.

Għall-pazjenti infettati bil-virus tat-tip A/H3, it-TTIS medjan kien iqsar fil-grupp ta' baloxavir marboxil meta mqabbel mal-grupp tal-placebo iżda mhux meta mqabbel mal-grupp ta' oseltamivir (ara Tabella 6). Fis-sottogrupp ta' pazjenti infettati bil-virus tat-tip B, it-TTIS medjan kien iqsar fil-grupp ta' baloxavir marboxil meta mqabbel kemm mal-grupp tal-placebo kif ukoll mal-grupp ta' oseltamivir (ara Tabella 6).

Tabella 6. Żmien għat-titjib fis-sintomi skont is-subtip tal-virus tal-influenza, popolazzjoni ITTI

Żmien għat-titjib fis-sintomi (Sighat) Medjan [CI ta' 95 %]			
Virus	Baloxavir marboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H3	75.4 [62.4, 91.6] N=180	100.4 [88.4, 113.4] N=185	68.2 [53.9, 81.0] N=190
B	74.6 [67.4, 90.2] N=166	100.6 [82.8, 115.8] N=167	101.6 [90.5, 114.9] N=148

Iż-żmien medjan biex jgħaddi d-deni kien ta' 30.8 siegħa (CI ta' 95 %: 28.2, 35.4) fil-grupp ta' baloxavir marboxil meta mqabbel ma' 50.7 siegħa (CI ta' 95 %: 44.6, 58.8) fil-grupp tal-placebo. Ma għet osservata l-ebda differenza ċara bejn il-grupp ta' baloxavir marboxil u l-grupp ta' oseltamivir.

L-inċidenza globali ta' kumplikazzjonijiet relatati mal-influenza (mewt, dhul l-isptar, sinožite, otite medja, bronkite, u/jew pulmonite) kienet ta' 2.8 % (11/388 pazjent) fil-grupp ta' baloxavir marboxil meta mqabbla ma' 10.4 % (40/386 pazjent) fil-grupp tal-placebo. L-inċidenza globali aktar baxxa ta' kumplikazzjonijiet relatati mal-influenza fil-grupp ta' baloxavir marboxil meta mqabbel mal-grupp tal-placebo kienet xprunata l-aktar minn inċidenzi aktar baxxi ta' bronkite (1.8 % vs 6.0 %, rispettivament) u sinožite (0.3 % vs 2.1 %, rispettivament).

Pazjenti pedjatriċi (età minn sena sa < 12-il sena)

Ministone-2 (CP40563) kien studju randomised, double-blind, b'aktar minn ċentru wieħed, ikkontrollat b'mod attiv, imfassal biex jevalwa s-sigurtà, l-effikaċja, u l-farmakokinetika ta' doża orali waħda ta' granijiet għal suspensjoni orali ta' baloxavir marboxil meta mqabbel ma' oseltamivir f'pazjenti pedjatriċi (b'età minn sena sa < 12-il sena) b'sintomi li jixbhu l-influenza li minbarra dan kienu f'saħħithom.

Total ta' 173 pazjent kienu randomised f'proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu doża orali waħda ta' baloxavir marboxil skont il-piż tal-ġisem (2 mg/kg għall-pazjenti li kienu jiżnu < 20 kg jew 40 mg għall-pazjenti li kienu jiżnu ≥ 20 kg) jew oseltamivir (doża skont il-piż tal-ġisem) għal 5 ijiem. Il-pazjenti setgħu jirċievu paracetamol kif meħtieġ. Pazjenti b'fatturi ospitanti li jippreddisponu għall-iżvilupp ta' kumplikazzjonijiet (14 % (25/173)) ġew inkluzi fl-istudju. Ir-razza predominanti tal-virus tal-influenza f'dan l-istudju kienet is-subtip A/H3. L-oġettiv primarju kien li s-sigurtà ta' doża waħda ta' baloxavir marboxil titqabbel ma' 5 ijiem ta' oseltamivir mogħtija darbtejn kuljum. Oġettiv sekondarju kien li l-effikaċja ta' baloxavir marboxil titqabbel ma' oseltamivir abbażi tal-punti tat-tmieni tal-effikaċja inkluzi iż-żmien sakemm jittaffew is-sinjali u s-sintomi tal-influenza (soghla u sintomi nażali, iż-żmien biex wieħed jerga' jkun f'saħħtu u jagħmel attività normali u t-tul tad-deni).

Iż-żmien sakemm jittaffew is-sinjali u s-sintomi tal-influenza kien komparabbli bejn il-grupp ta' baloxavir marboxil (medjan ta' 138.1 siegħa [CI ta' 95 %: 116.6, 163.2]) u l-grupp ta' oseltamivir (medjan ta' 150 siegħa [CI ta' 95 %: 115.0, 165.7]) (ara Tabella 7).

Tabella 7. Żmien sakemm jittaffew is-sinjali u s-sintomi tal-influwenza, popolazzjoni ITTI

Żmien sakemm jittaffew is-sintomi (Medjan [sigħat])	
Baloxavir marboxil (CI ta' 95 %) N=80	Oseltamivir (CI ta' 95 %) N=43
138.1 (116.6, 163.2)	150.0 (115.0, 165.7)

It-tul medjan tad-deni kien komparabbli bejn il-grupp ta' baloxavir marboxil (41.2 siegħa [CI ta' 95 %: 24.5, 45.7]) u l-grupp ta' oseltamivir (46.8 siegħa [CI ta' 95 %: 30.0, 53.5]).

L-inċidenza globali ta' kumplikazzjonijiet relatati mal-influwenza (mewt, dħul l-isptar, pnemonja, bronkite, sinusite, otite medja, enċefalite/enċefalopatija, puplesiji mid-deni, mijożite) kienet ta' 7.4 % (6/81 pazjent) fil-grupp ta' baloxavir marboxil u 7 % (3/43 pazjent) fil-grupp ta' oseltamivir. L-inċidenza ta' otite medja kienet ta' 3.7 % (3/81 pazjent) fil-grupp ta' baloxavir marboxil u 4.7 % (2/43 pazjent) fil-grupp ta' oseltamivir. Sinusite, pnemonja u bronkite sehhew f'pazjent wiehed kull wiehed minnhom fil-grupp ta' baloxavir marboxil u puplesiji mid-deni sehhew f'pazjent wiehed fil-grupp ta' oseltamivir.

Pazjenti pedjatriċi (b'età ta' < sena)

Ministone-1 (CP40559) kien studju b'aktar minn ċentru wiehed, bi grupp wiehed u open-label biex jevalwa s-sigurtà, il-farmakokinetika u l-effikaċja ta' doża orali waħda ta' baloxavir marboxil f'pazjenti pedjatriċi (b'età ta' < sena) b'sintomi li jixbhu l-influwenza. L-iżgħar pazjent irreklutat kellu età ta' 3 ġimgħat. L-estrapolazzjoni tal-effikaċja għall-età ta' < sena kienet ibbażata fuq esponiment li jaqbel mill-adulti u minn tfal ta' età akbar.

Total ta' 48 pazjent irċevew doża orali waħda ta' baloxavir marboxil abbażi tal-piż tal-ġisem u l-età (2 mg/kg għall-pazjenti b'età ta' ≥ 3 xhur (N=39), 1 mg/kg għall-pazjenti b'età ta' ≥ 4 ġimgħat sa < 3 xhur (N=8) u 1 mg/kg għall-pazjenti b'età ta' < 4 ġimgħat (N=1)). Ir-razza tal-virus tal-influwenza predominanti f'dan l-istudju kienet is-sottotip A/H3. L-għan primarju kien li jiġu evalwati s-sigurtà u l-PK ta' doża orali waħda ta' baloxavir marboxil. Għan sekondarju kien li tiġi evalwata l-effikaċja ta' baloxavir marboxil abbażi tal-punti finali tal-effikaċja inkluż iż-żmien sakemm is-sinjali u s-sintomi tal-influwenza (sogħla u sintomi fl-immieher, żmien biex wiehed jerga' jiehu saħħtu u jmur lura għall-attività normali u t-tul tad-deni) jittaffew. Ma ġie identifikat l-ebda tħassib għid dwar is-sigurtà.

Profilassi tal-influwenza wara l-esponiment

Blockstone (1719T0834) kien studju ta' fażi 3, randomised, double-blind u b'aktar minn ċentru wiehed li sar fuq 749 individwu fil-Ġappun biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' doża waħda ta' pillola orali jew doża waħda ta' granijiet ta' baloxavir marboxil meta mqabbla ma' plaċebo għall-profilassi tal-influwenza wara l-esponiment. L-individwi kienu kuntatti fid-dar ta' pazjenti indiċi infettati bl-influwenza.

Kien hemm 607 individwi ta' ≥ 12 -il sena u 142 individwu ta' sena sa < 12-il sena li rċevew baloxavir marboxil b'doża skont il-piż, bħal fl-istudji tat-trattament, jew il-plaċebo. Il-maġġoranza tal-individwi (73.0 %) ġew irregistrati fi żmien 24 siegħa mill-bidu tas-sintomi fil-grupp ta' pazjenti indiċi. Ir-razz predominanti tal-virus tal-influwenza fil-pazjenti indiċi kienu s-subtip A/H3 (48.6 %) u s-subtip A/H1N1pdm (47.5 %) segwiti mill-influwenza B (0.7 %).

Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' individwi tad-dar li kienu infettati bil-virus tal-influwenza u li kellhom deni u mill-inqas sintomu respiratorju wiehed fil-perjodu minn Jum 1 sa Jum 10.

Kien hemm tnaqqis statistikament sinifikanti fil-proporzjon ta' individwi b'influwenza klinika kkonfermata fil-laboratorju minn 13.6 % fil-grupp tal-plaċebo għal 1.9 % fil-grupp ta' baloxavir marboxil (ara Tabella 8).

Tabella 8. Proporzjon ta' individwi bil-virus tal-influwenza, bid-deni, u mill-inqas sintomu respiratorju wiehed (baloxavir vs plaċebo)

Proporzjon ta' individwi bil-virus tal-influwenza, bid-deni, u mill-inqas sintomu respiratorju wiehed (%) popolazzjoni mITT*			
Baloxavir marboxil (CI ta' 95 %)	Plaċebo (CI ta' 95 %)	Proporzjon ta' riskju aġġustat (CI ta' 95 %)	Valur p
N=374 1.9 (0.8, 3.8)	N=375 13.6 (10.3, 17.5)	0.14 (0.06, 0.30)	< 0.0001
Proporzjon ta' individwi ta' ≥ 12-il sena bil-virus tal-influwenza, bid-deni, u mill-inqas sintomu respiratorju wiehed (%)			
N=303 1.3 (0.4, 3.3)	N=304 13.2 (9.6, 17.5)	0.10 (0.04, 0.28)	< 0.0001
Proporzjon ta' individwi ta' sena sa < 12-il sena bil-virus tal-influwenza, bid-deni, u mill-inqas sintomu respiratorju wiehed (%)			
N=71 4.2 (0.9, 11.9)	N=71 15.5 (8, 26)	0.27 (0.08, 0.90)	0.0339

* mITT: intenzjoni modifikata li jingħata t-trattament. Il-popolazzjoni mITT kienet tinkludi l-individwi randomised kollha li rċevew il-medicina tal-istudju u kellhom *data* dwar l-effikaċja wara l-linja bażi disponibbli fost il-membri tad-dar tal-pazjenti indiċi infettati bl-influwenza. Il-popolazzjoni mITT giet analizzata bħala randomised.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ghoti orali, baloxavir marboxil jinbidel b'mod estensiv għall-metabolit attiv tiegħu, baloxavir. Il-konċentrazzjoni ta' baloxavir marboxil fil-plażma hija baxxa ħafna jew taħt il-limitu ta' kwantitazzjoni (< 0.100 ng/mL).

Il-parametri farmakokinetiċi (PK - pharmacokinetic) ta' baloxavir ġew ikkaratterizzati f'individwi adulti f'saħħithom u f'pazjenti b'sintomi li jixbhu l-influwenza. Il-PK ta' baloxavir kienet deskritta l-aħjar permezz ta' mudell PK tal-popolazzjoni b'mudell ta' dispożizzjoni b'żewġ kompartimenti bi proċessi ta' assorbiment u eliminazzjoni tal-ewwel ordni, inkluż mudell sigmoid- E_{max} biex tiġi kkwantifikata l-maturazzjoni tat-tneħħija mal-età fit-trabi. Il-piż tal-ġisem u r-razza nstabu li għandhom effetti sinifikanti fuq il-PK.

Fl-adulti, wara għoti wiehed ta' baloxavir marboxil bid-dożi terapewtiċi, l-AUC_{0-inf} medja stmata ta' baloxavir kienet ta' 9580 u 4750 ng.siegha/mL, u s-C_{max} medja stmata kienet ta' 95.2 u 62.4 ng/mL fil-popolazzjonijiet Asjatiċi u mhux Asjatiċi, rispettivament.

Wara għoti ta' doża orali waħda ta' 80 mg ta' baloxavir marboxil, il-hin sal-kisba tal-ogħla konċentrazzjoni (T_{max}) fil-plażma huwa ta' madwar 4 sigħat fi stat ta' sawm. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' baloxavir wara dożaġġ orali b'baloxavir marboxil ma gietx determinata.

L-effett tal-ikel

Fi studju dwar l-effett tal-ikel, wara l-ghoti ta' baloxavir marboxil b'doża ta' 40 mg lil voluntiera f'saħħithom, il-konċentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max} - *maximum plasma concentration*) u l-erja taħt il-kurva (AUC_{0-inf} - *area under the curve*) ta' baloxavir ġew imnaqqsa bi 48 % (medja ġeometrika (CV %) ta' 67.6 (40.0) vs 130 (24.1) ng/mL) u 36 % (medja ġeometrika (SD) ta' 4540 (38.8) vs

7090 (19.6) ng.siegħa/mL), f'kondizzjonijiet mitmugħa (ma' ikla ta' madwar 400 sa 500 kcal li jinkludu 150 kcal minn xaħam) meta mqabbla ma' kondizzjonijiet ta' sawm, rispettivament. It- T_{max} ma nbidilx fil-preżenza tal-ikel. Fl-istudji kliniċi ma kien hemm l-ebda differenza klinikament rilevanti fl-effikaċja meta baloxavir ittieded mal-ikel meta mqabbel ma' mingħajr ikel.

Distribuzzjoni

Fi studju *in vitro*, l-irbit ta' baloxavir ma' proteini fis-serum tal-bniedem, primarjament albumin, huwa ta' 92.9 % sa 93.9 %. Il-volum evidenti ta' distribuzzjoni ta' baloxavir matul il-fażi ta' eliminazzjoni terminali (V_z/F) wara għoti orali wieħed ta' baloxavir marboxil huwa ta' madwar 1 180 L f'individwi Kawkasi u 647 L f'individwi Ġappuniżi. L-istimi tal-parametru PK tal-popolazzjoni kienu ta' 260 L għall-volum periferali evidenti ta' distribuzzjoni (V_p/F - apparent peripheral volume), u ta' 489 L u 735 L għall-volum ċentrali evidenti ta' distribuzzjoni (V_c/F - apparent central volume of distribution) fil-popolazzjonijiet Asjatiċi u mhux Asjatiċi, rispettivament.

Bijotrasformazzjoni

Baloxavir jiġi mmetabolizzat primarjament minn UGT1A3 biex jiġi fformat glucuronide b'kontribut żgħir minn CYP3A4 biex jiġi fformat sulfoxide.

Studji dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra

Abbażi ta' studji *in vitro* u *in vivo* dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra (DDI), baloxavir marboxil u baloxavir mhumiex mistennija li jinibixxu l-isoenzimi tal-familja CYP jew UGT jew li jikkawżaw induzzjoni rilevanti tal-enzimi CYP.

Abbażi ta' studji *in vitro* dwar it-trasportaturi u studji *in vivo* dwar id-DDI, mhi antiċipata l-ebda interazzjoni farmakokinetika rilevanti bejn baloxavir marboxil jew baloxavir u l-mediċini li huma substrati tat-trasportaturi li ġejjin: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, jew MATE2K.

Tneħħija

Wara għoti orali wieħed ta' 40 mg ta' baloxavir marboxil ittikkettat b' ^{14}C , il-proporzjon tar-radjuattività totali mneħħija mal-ippurgar kien ta' 80.1 % tad-doża mogħtija, bil-proporzjon fl-awrina jammonta għal 14.7 % (3.3 % u 48.7 % tad-doża mogħtija tneħħew bħala baloxavir fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament).

Eliminazzjoni

L-analiżijiet PK tal-popolazzjoni stmaw tneħħija orali evidenti (CL/F - apparent oral clearance) ta' 5.47 L/siegħa u 11.02 L/siegħa għal baloxavir fil-popolazzjonijiet Asjatiċi u mhux Asjatiċi, rispettivament.

Il-half-life evidenti ta' eliminazzjoni terminali ($t_{1/2,z}$) ta' baloxavir wara l-għoti orali wieħed ta' baloxavir marboxil hija ta' 79.1, 50.3 u 29.4 siegħa f'adulti, adolexxenti u individwi pedjatriċi Kawkasi, rispettivament. Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, it-tneħħija orali evidenti (CL/F - apparent oral clearance) ta' baloxavir u l-volum ta' distribuzzjoni evidenti għall-kompartiment ċentrali (V_c/F - apparent central volume) żdiedu mal-piż tal-ġisem b'esponimenti differenti, għalhekk il-half-life hija iqsar f'pazjenti b'piż tal-ġisem aktar baxx (jiġifieri $t_{1/2}$ iqsar f'pazjenti pedjatriċi meta mqabbla mal-adulti) (ara Tabella 9 u s-sottosezzjoni 'Razza' hawn taħt).

Tabella 9. Il-half-life ta' baloxavir skont l-età u r-razza

	Età ta' < 12-il sena		Età ta' ≥ 12-il sena	
	Mhux Asjatiċi	Asjatiċi	Mhux Asjatiċi	Asjatiċi
t_{1/2} (siegħa) Medja (SD)	29.4 (9.9)	35.6 (8.17)	50.3 (12.6)	59.6 (13.5)

Linearità/nuqqas ta' linearità

Wara għoti orali wieħed ta' baloxavir marboxil, baloxavir juri farmakokinetika lineari fil-firxa tad-doża ta' 6 mg sa 80 mg.

Popolazzjonijiet speċjali*Piż tal-ġisem*

Il-piż tal-ġisem huwa kovarjat sinifikanti għall-farmakokinetika ta' baloxavir abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, indipendentement mill-età. Ir-rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ għal baloxavir marboxil huma bbażati fuq il-piż tal-ġisem kemm f'pazjenti adulti kif ukoll f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.2).

Sess

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma identifikatx effett klinikament sinifikanti tas-sess fuq il-farmakokinetika ta' baloxavir. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża abbażi tas-sess.

Razza

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ir-razza hija kovarjat indipendenti mill-età fuq is-CL/F u l-Vc/F ta' baloxavir flimkien mal-piż tal-ġisem; madankollu, mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' baloxavir marboxil abbażi tar-razza.

Età

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni bl-użu ta' konċentrazzjonijiet ta' baloxavir fil-plażma minn studji kliniċi f'individwi b'età minn sena sa 85 sena ma identifikatx l-età bħala kovarjat rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' baloxavir. F'analiżi PK tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 57 pazjent pedjatriku b'età ta' inqas minn sena, l-età influwenzat b'mod sinifikanti s-CL/F ta' baloxavir; ġiet stmata half-life ta' maturazzjoni ta' 38.3 ġimġhat. Madankollu, mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' baloxavir marboxil abbażi tal-età.

Popolazzjoni pedjatrika

Id-data farmakokinetika ta' baloxavir kienet miġbura f'pazjenti b'età minn 3 ġimġhat sa < 12-il sena. Il-kors ta' dożaġġ aġġustat skont il-piż tal-ġisem (2 mg/kg għal sa 20 kg u 40 mg għal ≥ 20 kg) jipprovdi esponimenti simili ta' baloxavir għad-dożi terapewtiċi ta' baloxavir marboxil fl-adulti (40 mg għall-pazjenti adulti ta' < 80 kg u 80 mg għall-pazjenti adulti ta' ≥ 80 kg) kemm fil-popolazzjoni Asjatika kif ukoll f'dik mhux Asjatika (ara Tabella 10).

Tabella 10. Parametri farmakokinetiċi medji (5 - 95 perċentil) ta' baloxavir f'pazjenti mhux Asjatiċi b'età minn 3 ġimgħat 'il fuq li kienu qed jirċievu għoti orali wieħed ta' baloxavir marboxil

Grupp ta' età	Grupp tad-doża*	N	AUC _{0-inf} (ng.siegha/mL)	C _{max} (ng/mL)	C ₇₂ (ng/mL)	T _{max} (siegha)	T _{1/2} (siegha)
22 - < 28 jum	1 mg/kg**	1	2640 [NA,NA]***	66.9 [NA,NA]	8.71 [NA,NA]	5 [NA,NA]	23.4 [NA,NA]
28 jum - <3 xhur	1 mg/kg**	8	2580 [864,4880]	57.1 [37.1,80.4]	9.53 [1.3,20.3]	6.5 [2,13]	25.2 [13,32.8]
3 xhur - < sena	2 mg/kg	37	5670 [1800,11900]	144 [48.8,294]	18.4 [4.43,41.5]	5.09 [2,13]	22.9 [15.5,30.3]
sena - < sentejn	2 mg/kg	8	3260 [1670,5970]	95.5 [33.1,215]	10.0 [2.02,14.2]	3.56 [1.5,7]	23 [11.6,38.8]
sentejn - < 12-il sena	2 mg/kg	32	4490 [765,9070]	116 [21.4,272]	15.0 [3.06,32.2]	3.94 [1.5,7.5]	24.2 [17.4,35.3]
	40 mg	64	4650 [1770,9130]	87.1 [31.1,147]	19.1 [7.36,39.2]	5.51 [2.5,10.5]	33.8 [21.7,52.4]
12 - < 18-il sena	40 mg	44	3520 [1230,7470]	52.7 [17.5,94.3]	15.5 [5.76,31.2]	4.32 [1.5,7.5]	42.9 [32,69]
	80 mg	13	6600 [2730,11600]	83.7 [43.9,147]	29.6 [12.1,51.7]	5.19 [1,13]	50.7 [34.2,64.5]
18-il sena 'l fuq	40 mg	310	3470 [1440,6350]	47.4 [20.6,86.2]	15.4 [6.36,27.8]	4.67 [1.5,10]	47.7 [31.2,67.5]
	80 mg	338	5880 [2270,11200]	73.4 [27.5,141]	26.2 [10.7,49.4]	5.19 [2,11]	52.8 [33.6,76.2]

* Il-gruppi tad-doża huma bbażati fuq il-piż tal-ġisem: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** Għall-kategoriji tal-età mingħajr osservazzjonijiet PK bid-doża rakkomandata ta' baloxavir marboxil, l-immudellar PK tal-popolazzjoni jbasar li doża ta' 2 mg/kg fi tfal b'età minn 22 jum sa 3 xhur tipproduċi esponiment simili għall-adulti u għal tfal ta' età akbar.

***NA: Not available (mhux disponibbli)

Il-farmakokinetika ta' baloxavir f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' < 3 ġimgħat ma ġietx determinata.

Anzjani

Id-data farmakokinetika miġbura minn 181 pazjent b'età ta' ≥ 65 sena turi li l-esponiment għal baloxavir fil-plażma kien simili għal dak fil-pazjenti b'età ta' ≥ 12 sa 64 sena.

Indeboliment tal-fwied

Ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' baloxavir f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied (klassi A u B ta' Child-Pugh) meta mqabbla ma' kontrolli f'saħħithom b'funzjoni normali tal-fwied.

Il-farmakokinetika f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied ma ġietx evalwata (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-effetti ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' baloxavir marboxil jew baloxavir ma ġewx evalwati. L-indeboliment tal-kliewi mhuwiex mistenni li jibdel l-eliminazzjoni ta' baloxavir marboxil jew ta' baloxavir.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku akut u minn dożi ripetuti, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ġie osservat titwil ta' PT u APTT fil-firien f'esponimenti mill-inqas daqs l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC_{0-24 siegħa} f'kundizzjonijiet sperimentali speċifiċi, jiġifieri fi stat sajjem u meta l-ikel kien awtoklavat jew ittrattat b'radjazzjoni, u dan wassal għal kundizzjonijiet li jillimitaw il-vitamina K jew iwasslu għan-nuqqas tagħha. Dawn l-effetti ma ġewx osservati fi studji fix-xadini sa perjodu ta' 4 ġimgħat fl-ogħla doża ttestjata ekwivalenti għal 8 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC_{0-24 siegħa}. Dawn huma kkunsidrati li għandhom rilevanza klinika limitata.

Ma twettqux studji dwar il-karċinoġenicità b'baloxavir marboxil.

Il-promediċina baloxavir marboxil, u l-forma attiva tagħha, baloxavir, ma kinux ikkunsidrati ġenotossiċi peress li kellhom riżultat negattiv fit-testijiet ta' mutazzjoni invertita fil-batterji, testijiet tal-mikronuklei b'ċelluli mammarji kkolturati, u peress li baloxavir marboxil kien negattiv f'test tal-mikronukleu *in vivo* f'annimali gerriema.

Baloxavir marboxil ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità meta ngħata mill-ħalq lil firien irġiel u nisa b'dożi li jipprovdu esponiment ekwivalenti għal 5 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC_{0-24 siegħa}.

Baloxavir marboxil ma kkawżax malformazzjonijiet fil-firien jew fil-fniek.

L-istudju ta' baloxavir marboxil mill-ħalq dwar l-iżvilupp tal-embrijun u tal-fetu fil-firien b'dożi ta' kuljum mill-Ġurnata ta' ġestazzjoni 6 sa 17 ma wera l-ebda sinjal ta' effett tossiku fuq l-omm jew fuq il-fetu sal-ogħla doża ttestjata li tipprovdi esponiment ekwivalenti għal 5 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC_{0-24 siegħa}.

Fil-fniek, doża li tipprovdi esponiment ekwivalenti għal 14-il darba l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC_{0-24 siegħa} wara l-MHRD ikkawżat effett tossiku fuq l-omm li wassal għal korrimenti u zieda sinifikanti fl-inċidenza ta' feti b'varjazzjoni skeletrika (kustilja ċervikali). Il-varjazzjonijiet skelettriċi ġew assorbiti mill-ġdid matul il-proċess tat-tkabbir ta' vertebra ċervikali maġenbhom. Doża li tipprovdi esponiment ekwivalenti għal 6 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC_{0-24 siegħa} fil-fniek ma kellhiex effetti avversi.

L-istudju ta' qabel u wara t-twelid fil-firien ma wariex sejbiet avversi relatati ma' baloxavir marboxil f'firien ommijiet u frieh sal-ogħla doża ttestjata li tipprovdi esponiment ekwivalenti għal 5 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC_{0-24 siegħa}.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Silica, colloidal anidru (E551)
Hypromellose (E464)
Maltitol (E965)
Mannitol (E421)
Povidone (K25) (E1201)
Sodium chloride

Toghma ta' frawli (inkluż propylene glycol)
Sucralose (E955)
Talc (E553b)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Xofluza 10 mg, 30 mg u 40 mg granijiet huma pprovduti fi qratas tal-fojl laminat (polyethylene terephthalate/aluminju/polyethylene) f'kartun.

Kull kartuna fiha qartas wieħed (30 mg jew 40 mg) jew tnejn (10 mg).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Evita kuntatt mal-ġilda.

Il-granijiet ta' Xofluza għandhom jittieħdu / jingħataw immedjatament wara li jithalltu mal-ilma tax-xorb.

Preparazzjoni tas-suspensjoni orali, 2 mg/mL (għall-pazjenti li jiżnu < 9 kg)

Il-preparazzjoni u l-ġhoti jridu jsiru mill-professjonist tal-kura tas-saħħa.

Għall-preparazzjoni u l-ġhoti, huwa ppreferut l-użu ta' flixkun tal-ħġieġ (eż. 50 mL), adapter tal-flixkun xieraq li jingħafas 'il ġewwa u siringa.

1. Għad-doża ta' 2 mg/kg, uża biss il-granijiet f'qartas ta' 40 mg.
2. Tektek fuq il-qartas biex tiżgura li l-granijiet jinsabu fuq naħa waħda tal-qartas.
3. Iftaħ il-qartas u itfa' l-granijiet fil-flixkun. Tektek fuq il-qartas biex tiżgura li ħarġu l-granijiet kollha.
4. Ikkostitwixxi l-granijiet b'ammont imkejjel ta' 18.5 mL ta' ilma tax-xorb.
5. Thawwadx il-flixkun.
6. Dawwar is-suspensjoni bil-mod biex tiżgura li l-granijiet ikunu sospiżi b'mod uniformi.
7. Kejjel il-volum it-tajjeb tas-suspensjoni billi tuża siringa orali (ġhoti orali) jew siringa enterali (ġhoti enterali) u agħtih immedjatament. Għandu jingħata 1 mL għal kull kg (tal-piż tal-ġisem) tas-suspensjoni, eż. tifel/tifla li jiżnu 8 kg għandhom jirċievu 8 mL tas-suspensjoni. Armi s-suspensjoni jekk ma tintużax fi żmien 10 sigħat wara l-kostituzzjoni.

Ladarba s-suspensjoni tiġi ppreparata għall-ġhoti u jingħata l-volum it-tajjeb, din ma tistax terġa' tintuża. Is-suspensjoni li jifdal trid tintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Preparazzjoni tal-granijiet (għall-pazjenti li jiżnu ≥ 9 kg)

Il-preparazzjoni u l-ġhoti jridu jsiru mill-individwu jew mill-persuna li tiegħu hsiebu

1. Tektek fuq il-qartas biex tiżgura li l-granijiet jinsabu fuq naħa waħda tal-qartas. Jistgħu jkunu meħtieġa żewġ iqratas skont id-doża (ara Tabella 1).
 - 1a. Għal doża ta' 20 mg, uża żewġ iqratas ta' 10 mg skont l-istruzzjonijiet t'hawn taht. Hu l-qartas flimkien.
 - 1b. Għal doża ta' 80 mg, uża żewġ iqratas ta' 40 mg. Hu l-qartas separatament. Segwi l-passi 2-8 biex tiehu l-ewwel qartas, imbagħad irrepiti l-passi 2-8 biex tiehu t-tieni qartas.
2. Iftaħ il-qartas/qartas u itfa' l-granijiet go tazza żgħira li jkun fiha ammont żgħir ta' ilma tax-xorb (jiġifieri mgħarfa waħda, madwar 15-20 mL).
3. Tektek fuq il-qartas/qartas biex tiżgura li ħargu l-granijiet kollha.
4. Dawwar it-tazza bil-mod għal minuta waħda, jew sakemm il-granijiet ikunu tferrxu għalkollox.
5. Ixrobha immedjatament.
6. Erga' imla t-tazza b'madwar 15-20 mL ta' ilma tax-xorb u dawwar biex tiġbor il-granijiet li jkun fadal.
7. Ixrobha immedjatament.
8. Irrepiti l-passi 6 u 7 għal darb'ohra jekk ikun għad fadal xi granijiet fit-tazza.

Irreferi għall-Istruzzjonijiet għall-Użu inklużi fil-kartuna għal dettalji sħaħ dwar il-preparazzjoni u l-ġoti ta' Xofluza granijiet.

Iċċekkja l-istruzzjonijiet tal-manifattur għad-daqs u d-dimensjonijiet tat-tubu tat-tmiġ enterali.

Għall-ġoti minn tubi tat-tmiġ enterali, iġbed il-granijiet imħallta mal-ilma b'siringa enterali. Lahlaħ b'1 mL ta' ilma qabel u wara l-ġoti enterali.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 07 ta' Jannar 2021
Data tal-aħħar tiġdid: 17 ta' Novembru 2025

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xofluza 20 mg pilloli miksija b'rita
baloxavir marboxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg baloxavir marboxil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

2 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali
Hu ż-żewġ pilloli bħala doża waħda

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1500/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xofluza 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xofluza 20 mg pilloli miksija b'rita
baloxavir marboxil

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xofluza 40 mg pilloli miksija b'rita
baloxavir marboxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg baloxavir marboxil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

2 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali
Hu ż-żewġ pilloli bħala doża waħda

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1500/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xofluza 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xofluza 40 mg pilloli miksija b'rita
baloxavir marboxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg baloxavir marboxil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola waħda miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1500/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xofluza 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xofluza 40 mg pilloli miksija b'rita
baloxavir marboxil

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xofluza 80 mg pilloli miksija b'rita
baloxavir marboxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg baloxavir marboxil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola waħda miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1500/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xofluza 80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xofluza 80 mg pilloli miksija b'rita
baloxavir marboxil

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xofluza 2 mg/mL granijiet għal suspensjoni orali
baloxavir marboxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Flixxun wiehed fih 40 mg ta' baloxavir marboxil.
Kull mL tas-suspensjoni orali fih 2 mg ta' baloxavir marboxil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sodium u maltitol.
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granijiet għal suspensjoni orali
Flixxun wiehed
Fih ukoll; tazza tal-kejl wahda, adapter tal-flixxun wiehed li jingħafas 'il ġewwa, żewġ siringi orali
(3 mL u 10 mL)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Għal użu orali jew enterali wara r-rikostituzzjoni

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Evita kuntatt mal-ġilda

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixxkun magħluq sew sabiex tilqa' mill-umdità.

Wara r-rikostituzzjoni: Thawdux. Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C u uża fi żmien 10 sigħat.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi s-suspensjoni jekk ma tingħatax fi żmien 10 sigħat mir-rikostituzzjoni

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1500/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xofluza 2 mg/mL

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xofluza 2 mg/mL granijiet għal suspensjoni orali
baloxavir marboxil

2. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Għal użu orali u enterali wara r-rikostituzzjoni

3. DATA TA' SKADENZA

EXP
Armi wara (ss:mm)

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

Fih 40 mg ta' baloxavir marboxil

6. OHRAJN

Żomm il-flixkun magħluq sew sabiex tilqa' mill-umdità
Wara r-rikostituzzjoni: Thawdux. Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C u uża fi żmien 10 sigħat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xofluza 10 mg granijiet f'qartas
baloxavir marboxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Qartas wieħed fih 10 mg ta' baloxavir marboxil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll maltitol.
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granijiet f'qartas
2 iqratas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Għal użu orali jew enterali wara li jithallat mal-ilma

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Żomm il-granijiet (u l-likwidu wara li thallat) 'il bogħod mill-ġilda tiegħek.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1500/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xofluza 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Xofluza 10 mg granijiet f'qartas
baloxavir marboxil
Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>
--

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xofluza 30 mg granijiet f'qartas
baloxavir marboxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Qartas wiehed fih 30 mg ta' baloxavir marboxil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll maltitol.
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granijiet f'qartas
Qartas wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Għal użu orali jew enterali wara li jithallat mal-ilma

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Żomm il-granijiet (u l-likwidu wara li thallat) 'il bogħod mill-ġilda tiegħek.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1500/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xofluza 30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Xofluza 30 mg granijiet f'qartas
baloxavir marboxil
Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>
--

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xofluza 40 mg granijiet f'qartas
baloxavir marboxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Qartas wiehed fih 40 mg ta' baloxavir marboxil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sodium u maltitol.
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granijiet f'qartas
Qartas wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Għal użu orali jew enterali wara li jithallat mal-ilma

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Żomm il-granijiet (u l-likwidu wara li thallat) 'il bogħod mill-ġilda tiegħek.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1500/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xofluza 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Xofluza 40 mg granijiet f'qartas
baloxavir marboxil
Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>
--

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Xofluza 20 mg pilloli miksija b'rita

Xofluza 40 mg pilloli miksija b'rita

baloxavir marboxil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Xofluza u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xofluza
3. Kif għandek tiehu Xofluza
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Xofluza
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Xofluza u għalxiex jintuza

X'inhum Xofluza

Xofluza fih baloxavir marboxil. Dan huwa tip ta' medicina antivirali msejjaħ 'inibitur ta' cap-dependent endonuclease'.

Xofluza jintuza għat-trattament u l-prevenzjoni tal-influenza. Din il-medicina twaqqaf il-virus tal-influenza milli jinfirx fil-ġisem u tgħin biex jitqassar iż-żmien sal-irkupru mis-sintomi.

Għalxiex jintuza Xofluza

- Xofluza jintuza biex jittratta l-influenza f'pazjenti b'età minn 3 ġimgħat 'il fuq li kellhom sintomi tal-influenza għal inqas minn 48 siegħa.
- Xofluza jintuza biex jipprevjeni l-influenza f'individwi b'età minn 3 ġimgħat 'il fuq li ġew f'kontatt mill-qrib ma' persuna li hija magħrufa jew issuspettata li għandha l-influenza.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xofluza

Tihux Xofluza jekk:

- inti allergiku għal baloxavir marboxil jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Xofluza.

Trabi u Tfal

Tagħtix din il-medicina lil tfal taħt l-età ta' 3 gimgħat. Dan minhabba li l-effetti ta' Xofluza mhumiex magħrufa f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Xofluza

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Tihux Xofluza ma':

- lassattivi, antaċidi jew supplimenti orali li fihom iron, zinc, selenium, calcium, jew magnesium

Il-mediċini mnizzla hawn fuq jistgħu jnaqqsu l-effett ta' Xofluza.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, hu preferibbli li, bħala prekawzjoni, tevita l-użu ta' Xofluza. Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhuwiex probabbli li Xofluza jibdel il-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni.

Xofluza fih lactose

Xofluza fih lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, kellek lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Xofluza fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol (23 mg) sodium f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Xofluza

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Meta għandek tieħu Xofluza

Għat-trattament tal-influwenza, hu Xofluza bħala doża waħda malajr kemm jista' jkun fi żmien 48 siegħa minn meta jibdew is-sintomi tal-influwenza tiegħek.

Għall-prevenzjoni tal-influwenza, hu Xofluza bħala doża waħda malajr kemm jista' jkun fi żmien 48 siegħa wara esponiment għal persuna infettata.

Kemm għandek tiehu Xofluza

Id-doża ta' Xofluza tiegħek tiddependi minn kemm tiżen. It-tabib jew l-ispizjar tiegħek se jgħidlek kemm għandek tiehu.

Il-piż tiegħek	Doża ta' Xofluza
< 20 kg	Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif ta' Xofluza granijiet għal suspensjoni orali.
≥ 20 kg sa < 80 kg	Doża waħda ta' 40 mg meħuda bħala - 2 x 20 mg pilloli
80 kg jew aktar	Doża waħda ta' 80 mg meħuda bħala - 2 x 40 mg pilloli

Xofluza jista' jittiehed mal-ikel jew mhux mal-ikel (jigifieri jew fuq stonku vojta jew wara l-ikel). Hu l-pilloli kollha ma' ftit ilma.

Jekk tiehu Xofluza aktar milli suppost

Jekk bi żball tiehu aktar milli suppost minn din il-medicina, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek.

Jekk tinsa tiehu Xofluza

Jekk tinsa tiehu parti mid-doża jew id-doża kollha, ħudha malajr kemm jista' jkun.

Għat-trattament tal-influwenza, Xofluza għandu jittiehed fi żmien 48 siegħa minn meta jibdew is-sintomi tal-influwenza tiegħek.

Għall-prevenzjoni tal-influwenza, Xofluza għandu jittiehed fi żmien 48 siegħa wara kuntatt mill-qrib ma' xi hadd li huwa magħruf jew issuspettat li għandu l-influwenza.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Adulti, adolexxenti u tfal

Fittex għajnuna medika minnufih jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- Reazzjoni allergika severa (anafilassi), b'sinjali bhal nefha fil-wieċ jew fil-gilda, raxx bil-ħakk, pressjoni baxxa u diffikultà biex tiehu n-nifs

Il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekondarji ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli.

Effetti sekondarji possibbli oħra:

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 10):

- Dijarea u rimettar

L-effett sekondarju li ġej isehh b'mod **mhux komuni** (jista' jaffettwa sa pazjent wiehed minn kull 100):

- Raxx bil-ħakk

L-effetti sekondarju li ġej għandu frekwenza **mhux magħrufa** (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli):

- Kolite iskemika (infjammazzjoni tal-kolon minhabba tnaqqis fil-fluss tad-demem)

Tfal (3 ġimghat sa < 12-il sena)

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wieħed minn kull 10)

- Dijarea, raxx u rimettar

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Xofluza

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Xofluza

- Is-sustanza attiva hi baloxavir marboxil.
- Kull pillola miksija b'rita ta' 20 mg fiha 20 mg baloxavir marboxil. Kull pillola miksija b'rita ta' 40 mg fiha 40 mg baloxavir marboxil.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma lactose monohydrate (ara Sezzjoni 2 'Xofluza fih lactose'), croscarmellose sodium ((E468) (ara Sezzjoni 2 'Xofluza fih sodium')), povidone (K25) (E1201), microcrystalline cellulose (E460), sodium stearyl fumarate fil-qalba tal-pillola, u hypromellose (E464), talc (E553b) u titanium dioxide (E171) fil-kisja b'rita.

Kif jidher Xofluza u l-kontenut tal-pakkett

Xofluza 20 mg pilloli huma pilloli miksija b'rita bojod sa sofor ċari, f'għamla ta' oblung b'“ 772” immarkat fuq naħa waħda u “20” fuq in-naħa l-oħra.

Xofluza 20 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'pakketti b'folja ta' 2.

Xofluza 40 mg pilloli huma pilloli miksija b'rita bojod sa sofor ċari, f'għamla ta' oblung b'“BXM40” immarkat fuq naħa waħda.

Xofluza 40 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'pakketti b'folja ta' 2.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Manifattur

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland, Malta

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

Slovenská republika

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Xofluza 40 mg pilloli miksija b'rita
Xofluza 80 mg pilloli miksija b'rita
baloxavir marboxil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Xofluza u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xofluza
3. Kif għandek tiehu Xofluza
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Xofluza
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Xofluza u għalxiex jintuza

X'inhum Xofluza

Xofluza fih baloxavir marboxil. Dan huwa tip ta' medicina antivirali msejjaħ 'inibitur ta' cap-dependent endonuclease'.

Xofluza jintuza għat-trattament u l-prevenzjoni tal-influwenza. Din il-medicina twaqqaf il-virus tal-influwenza milli jinfexx fil-ġisem u tgħin biex jitqassar iż-żmien sal-irkupru mis-sintomi.

Għalxiex jintuza Xofluza

- Xofluza jintuza biex jittratta l-influwenza f'pazjenti b'età minn 3 ġimgħat 'il fuq li kellhom sintomi tal-influwenza għal inqas minn 48 siegħa.
- Xofluza jintuza biex jipprevjeni l-influwenza f'individwi b'età minn 3 ġimgħat 'il fuq li ġew f'kontatt mill-qrib ma' persuna li hija magħrufa jew issuspettata li għandha l-influwenza.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xofluza

Tihux Xofluza jekk:

- inti allergiku għal baloxavir marboxil jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Xofluza.

Trabi u Tfal

Tagħtix din il-medicina lil tfal taħt l-età ta' 3 gimgħat. Dan minhabba li l-effetti ta' Xofluza mhumiex magħrufa f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Xofluza

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Tihux Xofluza ma':

- lassattivi, antaċidi jew supplimenti orali li fihom iron, zinc, selenium, calcium, jew magnesium

Il-mediċini mnizzla hawn fuq jistgħu jnaqqsu l-effett ta' Xofluza.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, hu preferibbli li, bħala prekawzjoni, tevita l-użu ta' Xofluza. Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhuwiex probabbli li Xofluza jibdel il-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni.

Xofluza fih lactose

Xofluza fih lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, kellek lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Xofluza fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol (23 mg) sodium f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Xofluza

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Meta għandek tieħu Xofluza

Għat-trattament tal-influwenza, hu Xofluza bħala doża waħda malajr kemm jista' jkun fi żmien 48 siegħa minn meta jibdew is-sintomi tal-influwenza tiegħek.

Għall-prevenzjoni tal-influwenza, hu Xofluza bħala doża waħda malajr kemm jista' jkun fi żmien 48 siegħa wara esponiment għal persuna infettata.

Kemm għandek tiehu Xofluza

Id-doża ta' Xofluza tiegħek tiddependi minn kemm tiżen. It-tabib jew l-ispiżjar tiegħek se jgħidlek kemm għandek tiehu.

Il-piż tiegħek	Doża ta' Xofluza
< 20 kg	Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif ta' Xofluza granijiet għal suspensjoni orali.
≥ 20 kg sa < 80 kg	Doża waħda ta' 40 mg meħuda bħala - pillola waħda x 40 mg
80 kg jew aktar	Doża waħda ta' 80 mg meħuda bħala - pillola waħda x 80 mg

Xofluza jista' jittiehed mal-ikel jew mhux mal-ikel (jigifieri jew fuq stonku vojt jew wara l-ikel). Hu l-pillola ma' ftit ilma.

Jekk tiehu Xofluza aktar milli suppost

Jekk bi żball tiehu aktar milli suppost minn din il-medicina, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek.

Jekk tinsa tiehu Xofluza

Jekk tinsa tiehu d-doża tiegħek, ħudha malajr kemm jista' jkun.

Għat-trattament tal-influwenza, Xofluza għandu jittiehed fi żmien 48 siegħa minn meta jibdew is-sintomi tal-influwenza tiegħek.

Għall-prevenzjoni tal-influwenza, Xofluza għandu jittiehed fi żmien 48 siegħa wara kuntatt mill-qrib ma' xi hadd li huwa magħruf jew issuspettat li għandu l-influwenza.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Adulti, adolexxenti u tfal

Fittex għajnuna medika minnufih jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- Reazzjoni allergika severa (anafilassi), b'sinjali bħal nefha fil-wieċ jew fil-gilda, raxx bil-ħakk, pressjoni baxxa u diffikultà biex tiehu n-nifs

Il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekondarji ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli.

Effetti sekondarji possibbli oħra:

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 10):

- Dijarea u rimettar

L-effett sekondarju li ġej isehh b'mod **mhux komuni** (jista' jaffettwa sa pazjent wiehed minn kull 100):

- Raxx bil-hakk

L-effett sekondarju li ġej għandu frekwenza **mhux magħrufa** (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli):

- Kolite iskemika (infjammazzjoni tal-kolon minhabba tnaqqis fil-fluss tad-demem)

Tfal (3 ġimghat sa < 12-il sena)

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wieħed minn kull 10)

- Dijarea, raxx u rimettar

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Xofluza

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Xofluza

- Is-sustanza attiva hi baloxavir marboxil.
- Kull pillola miksija b'rita ta' 40 mg fiha 40 mg baloxavir marboxil. Kull pillola miksija b'rita ta' 80 mg fiha 80 mg baloxavir marboxil.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma lactose monohydrate (ara Sezzjoni 2 'Xofluza fih lactose'), croscarmellose sodium ((E468) (ara Sezzjoni 2 'Xofluza fih sodium')), povidone (K25) (E1201), microcrystalline cellulose (E460), sodium stearyl fumarate fil-qalba tal-pillola, u hypromellose (E464), talc (E553b) u titanium dioxide (E171) fil-kisja b'rita.

Kif jidher Xofluza u l-kontenut tal-pakkett

Xofluza 40 mg pilloli huma pilloli miksija b'rita bojod sa sofor ċari, f'għamla ta' oblung b'"BXM40" immarkat fuq naħa waħda.

Xofluza 40 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'pakketti b'folja ta' waħda.

Xofluza 80 mg pilloli huma pilloli miksija b'rita bojod sa sofor ċari, f'għamla ta' oblung b'"BXM80" immarkat fuq naħa waħda.

Xofluza 80 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'pakketti b'folja ta' waħda.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Manifattur

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Xofluza 2 mg/mL granijiet għal suspensjoni orali baloxavir marboxil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- L-informazzjoni f'dan il-fuljett hija għalik jew għal xi hadd li qed tiehu hsieb – iżda fil-fuljett ahna ngħidu biss "inti".
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Xofluza u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xofluza
3. Kif għandek tiehu Xofluza
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Xofluza
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Xofluza u għalxiex jintuża

X'inhu Xofluza

Xofluza fih baloxavir marboxil. Dan huwa tip ta' medicina antivirali msejjaħ "inibitur ta' cap-dependent endonuclease".

Xofluza jintuża għat-trattament u l-prevenzjoni tal-influwenza. Din il-medicina twaqqaf il-virus tal-influwenza milli jinfirex fil-ġisem u tgħin biex jitqassar iż-żmien sal-irkupru mis-sintomi.

Għalxiex jintuża Xofluza

- Xofluza jintuża biex jittratta l-influwenza f'pazjenti li għandhom 3 ġimgħat u aktar li kellhom sintomi tal-influwenza għal inqas minn 48 siegħa.
- Xofluza jintuża biex jipprevjeni l-influwenza f'individwi li għandhom 3 ġimgħat u aktar li ġew f'kontatt mill-qrib ma' persuna li hija magħrufa jew issuspettata li għandha l-influwenza.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xofluza

Tihux Xofluza jekk:

- inti allergiku għal baloxavir marboxil jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Xofluza

Trabi u Tfal

Tagħtix din il-medicina lil tfal li għandhom inqas minn 3 ġimgħat. Dan minhabba li l-effetti ta' Xofluza mhumiex magħrufa f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Xofluza

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Tihux Xofluza ma':

- lassattivi, antaċidi jew supplimenti orali li fihom il-ħadid, iż-żingu, is-selenju, il-kalċju jew il-manjeżju.

Il-mediċini mnizzla hawn fuq jistgħu jnaqqsu l-effett ta' Xofluza.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, hu preferibbli li, bħala prekawzjoni, tevita li tuża Xofluza. Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhuwiex probabbli li Xofluza jibdel il-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni.

Xofluza fih sodium

Din il-medicina fiha 23.6 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull 20 mL ta' suspensjoni orali. Dan huwa ekwivalenti għal 1.2 % tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta.

Xofluza fih maltitol

Din il-medicina fiha 700 mg ta' maltitol f'kull 20 mL ta' suspensjoni orali. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tieħu Xofluza

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Evita l-kuntatt mal-ġilda.

Meta għandek tieħu Xofluza

Għat-trattament tal-influwenza, hu Xofluza bħala doża waħda malajr kemm jista' jkun fi żmien 48 siegħa minn meta jibdew is-sintomi tal-influwenza tiegħek.

Għall-prevenzjoni tal-influwenza, hu Xofluza bħala doża waħda malajr kemm jista' jkun fi żmien 48 siegħa wara esponiment għal persuna infettata.

Kemm għandek tieħu Xofluza

Id-doża ta' Xofluza tiddependi fuq kemm tizen. It-tabib jew l-ispizjar tiegħek se jgħidlek kemm għandek tieħu.

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Volum ta' suspensjoni orali wara r-rikostituzzjoni
Sa 20 kg	1 mL għal kull kg (ta' piż tal-ġisem)
20 kg sa < 80 kg	20 mL (minn flixxun wieħed)
80 kg u aktar	40 mL (minn żewġ fliexken)

Xofluza jista' jittiehed mal-ikel jew mhux mal-ikel (jigifieri jew fuq istonku vojta jew wara l-ikel). Il-granijiet għal suspensjoni orali u s-suspensjoni orali finali m'għandhomx jithalltu mal-ikel. Kwalunkwe tahlit mhux skont ir-rakkomandazzjonijiet huwa r-responsabbiltà tal-professjonist tal-kura tas-saħħa jew tal-utent.

Xofluza jista' jingħata permezz ta' tubu tat-tmigh. Segwi l-istruzzjonijiet tat-tabib u/jew tal-ispiżjar tiegħek biex tagħti Xofluza minn go tubu tat-tmigh.

Jekk tiehu Xofluza aktar milli suppost

Jekk bi żball tiehu aktar milli suppost minn din il-medicina, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek.

Jekk tinsa tiehu Xofluza

Jekk tinsa tiehu parti mid-doża jew id-doża kollha, ħudha malajr kemm jista' jkun. Jekk il-granijiet ikunu diġà rikostitwiti, hu d-doża fi żmien 10 sigħat mill-preparazzjoni tas-suspensjoni rikostitwita.

Għat-trattament tal-influwenza, Xofluza għandu jittiehed fi żmien 48 siegħa minn meta jibdew is-sintomi tal-influwenza tiegħek.

Għall-prevenzjoni tal-influwenza, Xofluza għandu jittiehed fi żmien 48 siegħa mill-kuntatt mill-qrib ma' xi hadd li hu magħruf jew issuspettat li għandu l-influwenza.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Adulti, adolexxenti u tfal

Ikseb għajnuna medika minnufih jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- Reazzjoni allergika severa (anaflassi), b'sinjali bħal nefha fil-wieċ jew fil-gilda, raxx bil-hakk, pressjoni baxxa u diffikultà biex tiehu n-nifs.

Il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekondarji ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli.

Effetti sekondarji possibbli oħra:

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wieħed minn kull 10):

- Dijarea u rimettar

L-effetti sekondarji li ġej **mhuwiex komuni** (jista' jaffettwa sa pazjent wieħed minn kull 100):

- Raxx bil-hakk

L-effett sekondarju li ġej għandu frekwenza **mhux maghrufa** (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli):

- Kolite iskemika (infjammazzjoni tal-kolon minhabba tnaqqis fil-fluss tad-demem)

Tfal (3 ġimghat sa < 12-il sena)

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wieħed minn kull 10):

- Dijarea, raxx u rimettar

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Xofluza

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixxun wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Qabel ir-rikostituzzjoni: Żomm il-flixxun magħluq sew sabiex tilqa' mill-umdità.

Wara r-rikostituzzjoni: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C u uża fi żmien 10 sigħat.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Xofluza

- Is-sustanza attiva hi baloxavir marboxil.
- Kull flixxun ta' granijiet għal suspensjoni orali fih 40 mg baloxavir marboxil.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma silica, colloidal anidru (E551), hypromellose (E464), maltitol ((E965) (ara Sezzjoni 2 "Xofluza fih maltitol")), mannitol (E421), povidone (K25) (E1201), sodium chloride (ara Sezzjoni 2 "Xofluza fih sodium"), toġhma tal-frawli (inkluż propylene glycol), sucralose (E955) u talc (E553b).

Kif jidher Xofluza u l-kontenut tal-pakkett

- Il-granijiet ta' Xofluza huma ta' lewn abjad għal isfar ċar.
- Xofluza 2 mg/mL għal suspensjoni orali huma pprovduti fi flixxun ambra b'għatu abjad bil-kamin li ma jinfetax mit-tfal u li jekk jitbagħbas ikun evidenti, li fih 40 mg ta' granijiet għat-taħlit ma' 20 mL ta' ilma tax-xorb.
- Kull kaxxa tal-kartun fiha flixxun wieħed, adapter tal-flixxun wieħed li jingħafas 'il ġewwa (li jgħin biex is-suspensjoni orali rikostitwita ta' Xofluza tidhol fis-siringa), tazza tal-kejl waħda (biex jitkejjel 20 mL ilma tax-xorb), siringa orali waħda ta' 3 mL u siringa orali waħda ta' 10 mL (biex jingħata l-ammont it-tajjeb ta' medicina mill-halq). Fuq kull siringa orali jintwerew il-marki tal-millilitri (mL) (ara l-istampi fl-Istruzzjonijiet għall-użu).

Għal dettalji dwar kif tipprepara s-suspensjoni orali u kif tkejjel u tiehu jew tagħti l-medicina, aqra l-Istruzzjonijiet għall-użu.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Manifattur

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

Istruzzjonijiet għall-Użu (IFU - Instructions for Use)

Xofluza 2 mg/mL granijiet għal suspensjoni orali

baloxavir marboxil



Aqra dawn l-Istruzzjonijiet għall-Użu kollha qabel ma tħallat (tirrikostitwixxi) u/jew tagħti Xofluza.

Staqsi lit-tabib u/jew lill-ispizjar tiegħek biex jurik kif tuża Xofluza.

L-informazzjoni f'din l-IFU hija għalik jew għal xi hadd li qed tiehu hsieb iżda fl-IFU ngħidu biss "inti".

Hażna

- Qabel ir-rikostituzzjoni: Żomm il-flixkun magħluq sew sabiex tilqa' mill-umdità.
- Wara r-rikostituzzjoni: Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C u uża fi żmien 10 sigħat.
- Jekk Xofluza jkun għe espost għal temperaturi oghla minn daww rakkomandati, dan għandu jintrema (ara *Pass 15*).
- Dejjem żomm Xofluza fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Informazzjoni Importanti

- Aħsel idejk qabel u wara li tuża Xofluza.
 - Jekk ikollok is-suspensjoni ta' Xofluza fuq il-gilda, jew fuq kwalunkwe superficje, aħsel bis-sapun u l-ilma.
 - Içčekkja d-data ta' skadenza u jekk il-prodott għandux xi hsara qabel l-użu.
 - Jekk irçevejt Xofluza bħala suspensjoni, içčekkja l-hin tat-tahlit u uża immedjatament jew fi żmien 10 sigħat mit-tahlit.
 - Xofluza jista' jingħata permezz ta' tubu tat-tmigh. Segwi l-istruzzjonijiet tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek biex tagħti Xofluza minn go tubu tat-tmigh.
- × **M'għandekx** thawwad Xofluza.

Dożaġġ ta' Xofluza

- L-ghoti ta' Xofluza jvarja skont il-piż tal-pazjent.
 - Irreferi għat-tabella fil-*Pass 17* għad-doża t-tajba.
 - Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
 - Xofluza suspensjoni orali tittiehed bħala doża waħda ta' darba.
 - **Agħti Xofluza immedjatament wara t-tahlit.**
 - Jekk l-użu immedjat ma jkunx possibbli, uża fi żmien 10 sigħat mit-tahlit.
 - Kwalunkwe porzjon mhux użat irid jintrema wara l-ghoti.
- × **Tergax** tuża Xofluza suspensjoni orali għal persuna oħra.

STADJU 1: QABEL MA TIBDA

Içčekkja l-forma tal-medicina tiegħek

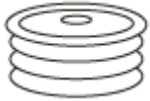
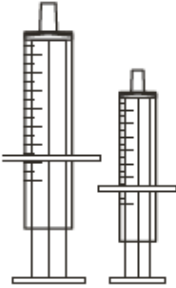
1. Içčekkja jekk Xofluza jkunx diġà tħallat mill-ispizjar.
2. Içčekkja d-data ta' skadenza u jekk il-prodott għandux xi hsara qabel l-użu.

Kundizzjonijiet ta' kif jinħażen

- Granijiet għal Suspensjoni Orali (qabel ir-rikostituzzjoni bl-ilma):
 - × Żomm il-flixkun magħluq sew sabiex tilqa' mill-umdità.

- Suspensjoni Orali Rikostitwita:
Uża immedjatament wara r-rikostituzzjoni bl-ilma tax-xorb. Jekk l-użu immedjat ma jkunx possibbli, il-prodott rikostitwit jista' jinħażen sa 10 sigħat (mhux f' temperatura 'l fuq minn 30°C).
- Dejjem żomm Xofluza fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Iċċekkja l-kontenut tal-kaxxa

	Flixxun wiehed ta' Xofluza
	Tazza tal-kejl wahda
	Adapter tal-flixxun wiehed li jingħafas 'il gewwa
	2 siringi orali: 3 mL u 10 mL

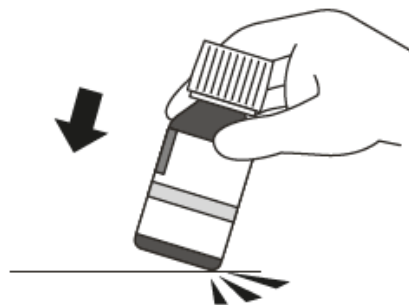
× **M'ghandekx** tuża jekk xi provvisti pprovduti intilfu jew għandhom il-ħsara.

STADJU 2: KIF THEJJI XOFLUZA

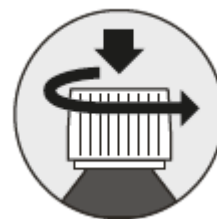
3. Jekk il-mediċina tkun thalltet mill-ispizjar tiegħek u l-flixxun fih likwidu, kompli aqra minn **STADJU 3: DOŻA**. Inkella, kompli aqra.
4. Aħsel idejk qabel u wara li tuża Xofluza.

Holl il-granijiet u iftah il-flixxun

5. Taptap il-qiegh tal-flixxun bil-mod ma' wiċċ iebes biex tissepara l-granijiet ta' Xofluza.



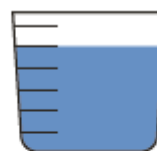
6. Biex tiftaħ il-flixxun, aghfas 'l isfel u dawwar l-għatu waqt li ssegwi d-direzzjoni muriġa mill-vleġġa.
- Żomm l-għatu biex iddawwar is-suspensjoni.



Żid 20 mL ta' ilma tax-xorb mal-granijiet

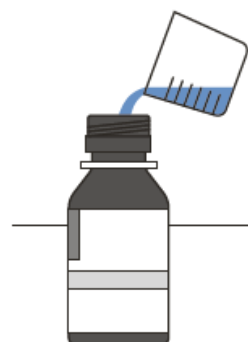
× **Iżżidx** ilma jekk il-flixxun tiegħek ikollu suspensjoni ġewwa u jkun diġà tħallat mill-ispiżjar tiegħek

7. Laħlaħ it-tazza tal-kejl (ipprovduta) qabel l-użu.
8. Ferra 20 mL ta' ilma tax-xorb fit-temperatura tal-kamra fit-tazza tal-kejl. Iċċekkja li għandek eżattament 20 mL fit-tazza.



20mL

9. Ferra l-ilma fil-flixxun.



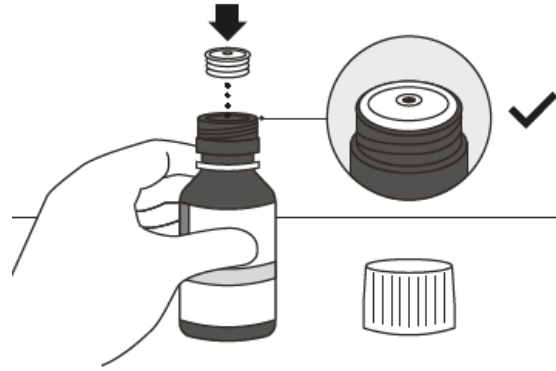
× **Tużax** ikel jew likwidu minbarra l-ilma tax-xorb biex tħallat is-suspensjoni orali ta' Xofluza.

Dahhal l-adapter tal-flixxun

10. B'id wahda, żomm il-flixxun fuq il-mejda.

11. Dahhal l-adapter tal-flixxun fil-fetha u aghfsu 'l isfel.

- L-adapter tal-flixxun għandu jinghafas kompletament mat-tarf tal-flixxun.

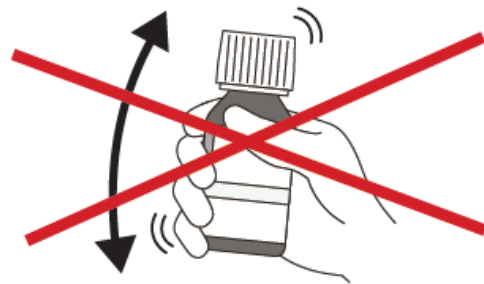


12. Erga' ssikka l-għatu sew fuq il-flixxun.



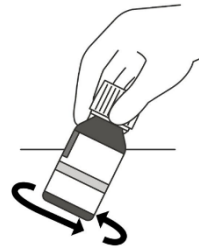
Thawwadx il-flixxun.

It-thawwid johloq ir-ragħwa u jista' jkun kawża li tingħata d-doża ħażina.



13. Żomm il-flixxun mill-għatu u dawwar bil-mod b'moviment ċirkulari għal minuta.

 1 min



14. Żomm Xofluza f'temperatura tal-kamra (mhux aktar minn 30°C) u użah immedjatament wara t-tahlit. Jekk l-użu immedjat ma jkunx possibbli, uża fi żmien 10 sigħat mit-tahlit.

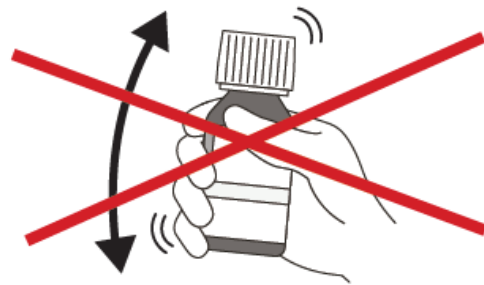
STADJU 3: KIF TAGHTI DOŻA TA' XOFLUZA

15. Kun ċert li Xofluza nżamm f'temperatura tal-kamra (mhux aktar minn 30°C) u li thallat fl-ahħar 10 sigħat. Inkella, tużahx u kkuntattja lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

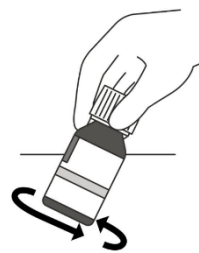


Thawwadx il-flixxun.

It-thawwid johloq ir-ragħwa u jista' jkun kawża li tingħata d-doża ħażina.



16. Żomm il-flixxun mill-ġhatu u dawwar bil-mod b'moviment ċirkulari għal minuta.



Aghżel is-siringa orali

17. Uża l-volum tad-doża mogħti mit-tabib jew mill-ispiżjar tiegħek jew aghżel il-volum tad-doża skont il-piż tal-ġisem (ara t-tabella hawn taħt). Jekk m'intix ċert liema volum għandek tuża, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

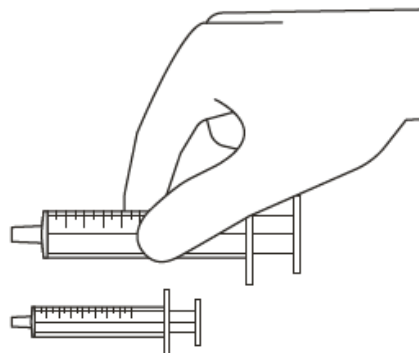
Piż tal-ġisem tal-pazjent	Volum ta' suspensjoni orali
Sa 20 kg	1 mL għal kull kg ta' piż tal-ġisem
20 kg sa < 80 kg	20 mL (minn flixxun wieħed)
80 kg u aktar	40 mL (minn żewġ flixxen)

Pereżempju: *Għal tifel/tifla li jiżnu 12 kg, id-doża hija ta' 12 mL ta' Xofluza suspensjoni orali.*

18. Aghżel is-siringa orali skont il-volum tad-doża.

- Jekk id-doża tkun akbar minn 10 mL, se jkollok tiehu l-mediċina mill-flixxun darbtejn - billi tuża s-siringa l-kbira.
- Jekk it-tieni ġbid ikun inqas minn 3 mL, uża s-siringa ż-żgħira biex tiġbed mill-flixxun.

Jekk ma thossokx ċert dwar liema siringa orali għandek tagħżel, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.



Pereżempju: *Għal doża shiħa ta' 12 mL, iġbed 10 mL bis-siringa l-kbira u mbagħad 2 mL bis-siringa ż-żgħira.*

× **M'għandekx** timla s-siringi żżejjed lil hinn mill-iskala tal-gradazzjoni. Agħti diversi doži billi tuża siringa waħda darbtejn jew żewġ siringi.

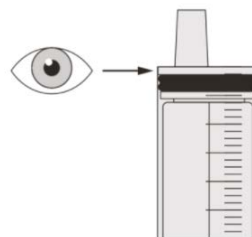
Iftah il-flixxun

19. Biex tiftaħ il-flixxun, aghfas 'l isfel u dawwar fid-direzzjoni muriġa mill-vleġġa.
- Żomm l-ġhatu biex tagħlaq il-flixxun wara l-użu.

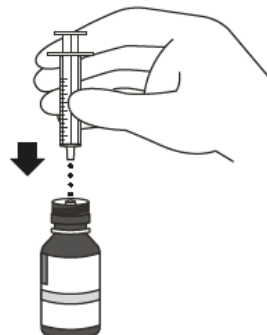


Dahhal is-siringa

20. Imbotta l-plaġer tas-siringa orali sa isfel nett biex tneħhi kwalunkwe arja.



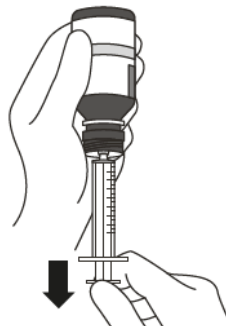
21. Żomm il-flixxun fuq il-mejda, u poġġi l-ponta tas-siringa fl-adapter tal-flixxun.



Iġbed is-suspensjoni

22. Biex timla s-siringa, dawwar bir-reqqa l-flixxun u s-siringa ta' taħt fuq.

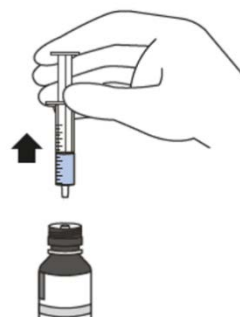
23. Filwaqt li żżomm is-siringa mdaħħla sew fl-adapter tal-flixxun, iġbed il-plaġer lura bil-mod biex tiġbed l-ammont meħtieġ ta' suspensjoni – sakemm in-naħa ta' fuq tal-plaġer tasal sal-marka meħtieġa tal-gradazzjoni tas-siringa.



Nehhi s-siringa

24. Żomm il-plaġer f' postu (jista' jiċċaqilaq inkella) u aqleb il-flixxun u s-siringa lura bilwieqfa fuq il-mejda.

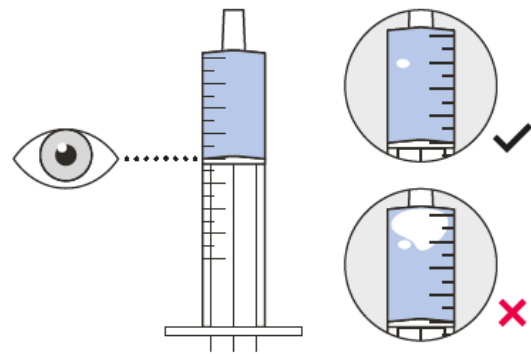
25. Nehhi s-siringa orali mill-adapter tal-flixxun.



Iċċekkja l-volum fis-siringa

26. Bil-ponta tas-siringa tħares 'il fuq, iċċekkja li:

- Tkun ġbidt il-volum it-tajjeb.
- M'hemmx bżiežaq kbar.



Nota: Jekk ma tkunx ġbidt il-volum it-tajjeb, jew jekk ikun hemm bżiežaq kbar ġewwa, erga' qiegħed is-siringa fl-adapter tal-flixkun, imbotta l-medicina lura fil-flixkun u mbagħad erga' iġbed il-medicina (ibda mill-Pass 22).

× **M'ghandekx** timla s-siringi żżejjed lil hinn mill-iskala tal-gradazzjoni. Agħti diversi dozi billi tuża siringa waħda darbtejn jew żewġ siringi.

STADJU 4: KIF TAGHTI D-DOŻA



Tagħtix Xofluza direttament fil-gerżuma jew malajr wisq, għax dan jista' jikkawża fgar.

27. Poġġi dritt biex tevita li tifga minħabba s-suspensjoni.

28. Poġġi s-siringa orali fil-ħalq bil-ponta tul waħda mill-haddejn.



29. Bil-mod aghfas il-plaġer kollu 'l isfel. Kun ċert li tibla' l-medicina.

Nota: Meta d-doża shiħa tkun trid tingħibed f'aktar minn darba, erga' ibda mill-Pass 20.

STADJU 5: WARA L-GHOTI

30. Wara li tagħti l-medicina, tista' tixrob ftit ilma.



31. Aghlaq il-flixkun tas-suspensjoni ta' Xofluza li jkun fadal u ħudha lura lill-ispizerija tiegħek jew f'post lokali tal-ġbir.

Armi s-siringa/siringi orali kif jitolbu l-liġijiet lokali.



32. Aħsel idejk.

- × **Tarmix** medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.
- × **Tergax** tuża Xofluza suspensjoni orali għal persuna oħra.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Xofluza 10 mg granijiet f'qartas

Xofluza 30 mg granijiet f'qartas

Xofluza 40 mg granijiet f'qartas

baloxavir marboxil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- L-informazzjoni f'dan il-fuljett hija għalik jew għal xi hadd li qed tiehu hsieb – iżda fil-fuljett ahna nġhidu biss 'inti'.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Xofluza u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xofluza
3. Kif għandek tiehu Xofluza
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Xofluza
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Xofluza u għalxiex jintuża

X'inhum Xofluza

Xofluza fih is-sustanza attiva baloxavir marboxil. Dan huwa tip ta' medicina antivirali msejjah 'inibitur ta' cap-dependent endonuclease'.

Xofluza jintuża għat-trattament u l-prevenzjoni tal-influenza. Din il-medicina twaqqaf il-virus tal-influenza milli jinfirex fil-ġisem. Dan jgħin biex jitqassar iż-żmien sal-irkupru mis-sintomi.

Għalxiex jintuża Xofluza

Xofluza jintuża f'pazjenti b'età minn 3 ġimgħat 'il fuq. Dan jintuża biex:

- jittratta l-influenza f'pazjenti li kellhom sintomi tal-influenza għal inqas minn 48 siegħa.
- jipprevjeni l-influenza f'individwi li ġew f'kuntatt mill-qrib ma' persuna li għandha l-influenza jew li x'aktarx għandha l-influenza.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xofluza

Tihux Xofluza jekk:

- inti allergiku għal baloxavir marboxil jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Xofluza

Trabi u Tfal

Tagħtix din il-medicina lil tfal li għandhom inqas minn 3 ġimgħat. Dan minhabba li l-effetti ta' Xofluza mhumiex magħrufa f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini ohra u Xofluza

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra.

Tihux Xofluza ma':

- lassattivi
- antaċidi
- supplimenti orali li fihom iron, zinc, selenium, calcium, jew magnesium.

Il-mediċini mnizzla hawn fuq jistgħu jnaqqsu l-effett ta' Xofluza.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, bhala prekawzjoni evita li tuża Xofluza. Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhuwiex probabbli li Xofluza jibdel il-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni.

Xofluza fih sodium

Din il-medicina fiha sodium (melh)

- 10 mg u 30 mg Xofluza granijiet fi qratas li kull wieħed fih anqas minn 23 mg ta' sodium (il-komponent prinċipali tal-melh tat-tisjir / li jintuża mal-ikel), li jagħmilhom essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.
- 40 mg Xofluza granijiet f'qartas fihom 23.6 mg ta' sodium (il-komponent prinċipali tal-melh tat-tisjir / li jintuża mal-ikel). Dan huwa ekwivalenti għal 1.2 % tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Xofluza fih maltitol

Din il-medicina fiha maltitol:

- 10 mg Xofluza granijiet f'qartas fihom 175 mg ta' maltitol
- 30 mg Xofluza granijiet f'qartas fihom 525 mg ta' maltitol
- 40 mg Xofluza granijiet f'qartas fihom 700 mg ta' maltitol

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

3. Kif għandek tiehu Xofluza

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Żomm il-granijiet (u l-likwidu wara li thallat) 'il bogħod mill-ġilda tiegħek.

Meta għandek tiehu Xofluza

Biex tittratta l-influwenza, hu Xofluza bħala doża waħda malajr kemm jista' jkun. Dan għandu jkun fi żmien 48 siegħa minn xhin jibdew is-sintomi tal-influwenza tiegħek.

Biex tipprevjeni l-influwenza, hu Xofluza bħala doża waħda malajr kemm jista' jkun. Dan għandu jkun fi żmien 48 siegħa wara li tiġi f'kontatt mill-qrib ma' persuna infettata.

Ara s-sezzjoni 'Istruzzjonijiet għall-Użu' għal istruzzjonijiet dwar kif tiehu din il-medicina.

Kemm għandek tiehu Xofluza

Id-doża ta' Xofluza tiddependi fuq kemm tiżen. It-tabib jew l-ispizjar tiegħek se jgħidlek kemm għandek tiehu.

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Doża ta' Xofluza
Inqas minn 9 kg	2 mg/kg ^a
Minn 9 kg sa inqas minn 15-il kg	20 mg (żewġt iqratas ta' 10 mg)
Minn 15-il kg sa inqas minn 20 kg	30 mg
Minn 20 kg sa inqas minn 80 kg	40 mg
Minn 80 kg 'il fuq	80 mg (żewġt iqratas ta' 40 mg)

^a Il-preparazzjoni u l-ġhoti ta' din id-doża jridu jsiru mill-professjonist tal-kura tas-saħħa.

Xofluza jista' jittiehed mal-ikel jew mhux mal-ikel (jigifieri jew fuq istonku vojta jew wara l-ikel). Thallatx il-granijiet jew il-granijiet fl-ilma mal-ikel. Kwalunkwe taħlit mhux skont ir-rakkomandazzjonijiet huwa r-responsabbiltà tal-professjonist tal-kura tas-saħħa jew tal-utent.

Xofluza jista' jingħata permezz ta' tubu tat-tmigh. Segwi l-istruzzjonijiet tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek biex tagħti Xofluza minn go tubu tat-tmigh.

Jekk tiehu Xofluza aktar milli suppost

Jekk bi żball tiehu aktar milli suppost minn din il-medicina, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek.

Jekk tinsa tiehu Xofluza

Jekk tinsa tiehu parti mid-doża jew id-doża kollha, ħudha malajr kemm jista' jkun.

- Biex tittratta l-influwenza - ħudha fi żmien 48 siegħa minn xhin jibdew is-sintomi tal-influwenza tiegħek.
- Biex tipprevjeni l-influwenza - ħudha fi żmien 48 siegħa wara kuntatt mill-qrib ma' persuna li tista' tkun infettata.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekundarji fl-adulti, fl-adolesxenti u fit-tfal

Effett sekundarju serju

Ikseb għajnuna medika minnufih jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekundarji serji li ġejjin – jista' jkollok bżonn trattament mediku urġenti għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika severa (anafilassi):

- nefha fil-wieċ jew fil-ġilda
- raxx bil-ħakk
- pressjoni baxxa
- diffikultà biex tiegħu n-nifs.

Il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekundarji ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli.

Effetti sekundarji possibbli oħra:

Komuni jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10:

- dijarea
- rimettar

Mhux komuni jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100:

- raxx bil-ħakk

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli):

- kolite iskemika (infjammazzjoni tal-kolon minħabba tnaqqis fil-fluss tad-demm)

Effetti sekundarji fi tfal b'età minn 3 ġimgħat sa inqas minn 12-il sena

Komuni jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10:

- dijarea
- raxx
- rimettar

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellek lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Xofluza

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-qartas wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Xofluza

- Is-sustanza attiva hi baloxavir marboxil.
- Kull qartas fih 10 mg, 30 mg jew 40 mg baloxavir marboxil.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma silica, colloidal anidru (E551), hypromellose (E464), maltitol ((E965) (ara Sezzjoni 2 'Xofluza fih maltitol')), mannitol (E421), povidone (K25) (E1201), sodium chloride (ara Sezzjoni 2 'Xofluza fih sodium'), toghma tal-frawli (inkluż propylene glycol), sucralose (E955) u talc (E553b).

Kif jidher Xofluza u l-kontenut tal-pakkett

- Il-granijiet ta' Xofluza huma ta' lewn abjad għal isfar ċar.
- Xofluza 10 mg, 30 mg jew 40 mg granijiet huma pprovduti fi qratas tal-fojl laminat (polyethylene terephthalate/aluminju/polyethylene).
- Kull kartuna fiha qartas wiehed (30 mg jew 40 mg) jew tnejn (10 mg).

Għad-dettalji dwar kif tipprepara l-granijiet għall-ghoti u kif tiehu jew tagħti l-medicina, aqra s-sezzjoni 'Istruzzjonijiet għall-Użu' hawn taht.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Manifattur

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

Istruzzjonijiet għall-Użu (IFU - Instructions for Use)

Xofluza 10 mg granijiet f'qartas

Xofluza 30 mg granijiet f'qartas

Xofluza 40 mg granijiet f'qartas

baloxavir marboxil



Aqra dawn l-Istruzzjonijiet għall-Użu kollha u l-fuljett ta' taghrif t'hawn fuq qabel ma tipprepara u tiehu jew taghti Xofluza.

- Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek biex jurik kif tuża Xofluza.
- L-informazzjoni f'dawn l-IFU hija għalik jew għal xi hadd li qed tiehu hsieb izda fl-IFU ngħidu biss 'inti'.

Hażna

- Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.
- Dejjem zomm Xofluza fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Informazzjoni Importanti li għandek tkun taf qabel ma tipprepara u tiehu / taghti Xofluza

- **Zomm il-granijiet (u l-likwidu wara li thallat) 'il bogħod mill-ġilda tiegħek.**
- Aħsel idejk qabel u wara li tuża Xofluza.
- Iċċekkja d-data ta' skadenza u l-prodott għal hsara qabel l-użu. Tużahx jekk skada jew ikollu xi hsara.

Kif tiehu jew taghti Xofluza

- Id-doża ta' Xofluza hija differenti skont il-piż tal-pazjent. Irreferi għat-tabella t'hawn taht. Jekk għadek m'intix ċert/a, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

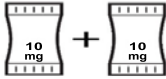
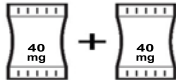
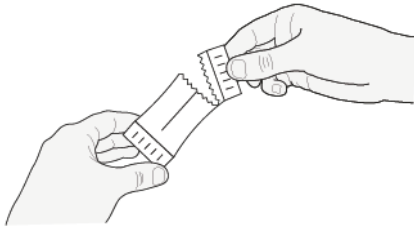
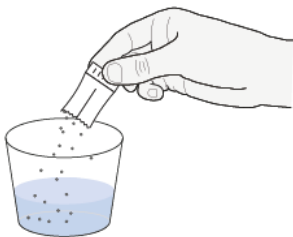
Piż tal-ġisem tal-pazjent	Doża ta' Xofluza
Inqas minn 9 kg	2 mg/kg ^a
Minn 9 kg sa inqas minn 15-il kg	20 mg (żewġt iqratas ta' 10 mg)
Minn 15-il kg sa inqas minn 20 kg	30 mg
Minn 20 kg sa inqas minn 80 kg	40 mg
Minn 80 kg 'il fuq	80 mg (żewġt iqratas ta' 40 mg)

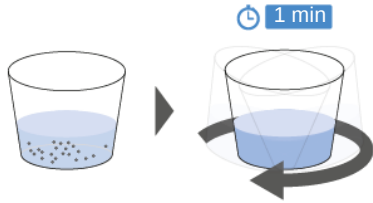
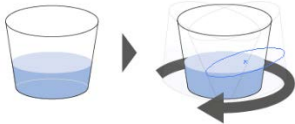
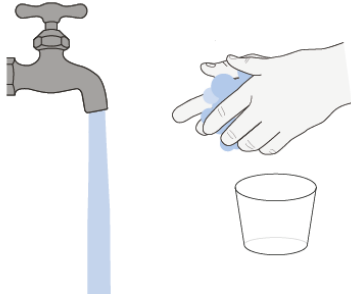
^a Il-preparazzjoni u l-ġhoti ta' din id-doża jridu jsiru mill-professjonist tal-kura tas-saħħa.

- Xofluza jittiehed bħala doża waħda ta' darba.
- Triq thallat Xofluza ma' madwar mgħarfa waħda (madwar 15-20 mL) ta' ilma tax-xorb.
- Hu Xofluza immedjatament wara li thalltu.
- Tista' taghti Xofluza permezz ta' tubu tat-tmiġh. Segwi l-istruzzjonijiet tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek biex taghti Xofluza minn go tubu tat-tmiġh.

Kif tipprepara biex taghti Xofluza

Il-preparazzjoni u l-ghoti għall-pazjenti li jiżnu < 9 kg iridu jsiru mill-professjonist tal-kura tas-saħha.

Pass 1: Aħsel idejk.	
Pass 2: Iċċekkja d-doża tiegħek (irreferi għat-Tabella t'hawn fuq). - Għodd in-numru ta' qratas li għandek b'zonn għad-doża tiegħek. - Għal doża ta' 20 mg, uża 2 mill-qratas ta' 10 mg. Hu ż-żewġt iqratas flimkien skont l-istruzzjonijiet t'hawn taht - Għal doża ta' 80 mg, uża 2 mill-qratas ta' 40 mg. Hu l-qratas separatament. Segwi l-passi 3 sa 9 biex tieħu l-ewwel qartas, imbagħad irrepeti l-passi 3 sa 9 biex tieħu t-tieni qartas.	Doża ta' 20 mg  Doża ta' 30 mg  Doża ta' 40 mg  Doża ta' 80 mg 
Pass 3. Iġbor il-materjali tiegħek flimkien. Se jkollok b'zonn: - In-numru ta' qratas għad-doża tiegħek - Mgħarfa - Tazza żgħira nadifa li fiha mgħarfa (15-20 mL) ta' ilma tax-xorb.	
Pass 4. Tektek fuq il-qartas/qratas biex tiżgura li l-granijiet jinsabu fuq naħa waħda tal-qartas/qratas. - Iftaħ il-qartas/qratas b'idejk jew bi mqass. - Oqgħod attent biex ma taqtax il-granijiet bl-imqass.	
Pass 5. Itfa' l-granijiet fit-tazza li fiha madwar 15-20 mL ta' ilma tax-xorb. Tektek fuq il-qartas biex tiżgura li haġġu l-granijiet kollha.	

Pass 6. Dawwar it-tazza bil-mod għal minuta waħda, jew sakemm il-granijiet ikunu tferrxu għalkollox.	
Pass 7. Ixrobha immedjatement.	
Pass 8. Erġa' imla t-tazza b'madwar 15-20 mL ta' ilma tax-xorb. • Dawwar biex tiġbor il-granijiet li jifdal. • Ixrobha immedjatement.	
Pass 9. Irrepeti l-Pass 8 għal darb'ohra jekk ikun għad fadal granijiet fit-tazza.	
Pass 10. Aħsel idejk u l-oġġetti kollha li użajt biex tagħti Xofluza.	
Pass 11. Armi l-qartas/qratas vojta kif jitolbu l-liġijiet lokali.	