

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xofluza 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Xofluza 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

Xofluza 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Xofluza 20 mg

Yksi tabletti sisältää 20 mg baloksaviirimarboksiilia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 77,9 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Xofluza 40 mg

Yksi tabletti sisältää 40 mg baloksaviirimarboksiilia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 155,8 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Xofluza 80 mg

Yksi tabletti sisältää 80 mg baloksaviirimarboksiilia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 311,6 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Xofluza 20 mg

Valkoisia tai vaaleankeltaisia, pitkänomaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden pituus on noin 8,6 mm ja joiden toisella puolella on merkintä "Ⓢ 772" ja vastakkaisella puolella "20".

Xofluza 40 mg

Valkoisia tai vaaleankeltaisia, pitkänomaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden pituus on noin 11,1 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”BXM40”.

Xofluza 80 mg

Valkoisia tai vaaleankeltaisia, pitkänomaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden pituus on noin 16,1 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”BXM80”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Influenssan hoito

Xofluza on tarkoitettu komplisoitumattoman influenssan hoitoon vähintään 1-vuotiaalle potilaille.

Influenssa-altistuksen jälkeinen estohoito

Xofluza on tarkoitettu altistuksen jälkeiseen influenssan estohoitoon vähintään 1-vuotiaalle henkilöille.

Xofluza-valmistetta pitää käyttää virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Influenssan hoito

Baloksaviirimarboksiilikerta-annos pitää ottaa 48 tunnin kuluessa mahdollisimman pian oire(id)en ilmaantumisesta.

Influenssa-altistuksen jälkeinen estohoito

Baloksaviirimarboksiilikerta-annos pitää ottaa 48 tunnin kuluessa mahdollisimman pian sen jälkeen, kun on tapahtunut lähikontakti henkilön kanssa, jonka tiedetään tai epäillään sairastavan influenssaa (ks. kohta 5.1).

Aikuiset, nuoret, lapset ja imeväiset (≥ 1-vuotiaat)

Suosittelun suun kautta otettava baloksaviirimarboksiilikerta-annos määräytyy painon perusteella (ks. taulukko 1).

Aikuiset, nuoret ja lapset, jotka eivät kykene nielemään tabletteja tai joilla on vaikeuksia niellä tabletteja tai joille enteraalinen anto on tarpeen, voivat saada hoidon Xofluza- rakeina oraalisuspensiota varten. Katso Xofluza- rakeiden oraalisuspensiota varten valmistetiedot.

Taulukko 1. Baloksaviirimarboksiilin annostus potilaan painon mukaan (≥ 1-vuotiaat)

Potilaan paino	Suosittelun suun kautta otettava annos
< 20 kg	Ks. Xofluza- rakeiden oraalisuspensiota varten valmistetiedot.
≥ 20 kg – < 80 kg	40 mg:n kerta-annos, joka otetaan 1 x 40 mg:n tabletin annoksena TAI 2 x 20 mg:n tabletin annoksena
≥ 80 kg	80 mg:n kerta-annos, joka otetaan 1 x 80 mg:n tabletin annoksena

	TAI 2 x 40 mg:n tabletin annoksena
--	---------------------------------------

Toistuvien baloksaviirimarboksiiliannosten käytöstä komplisoitumattoman influenssan hoitoon tai altistuksen jälkeiseen estohoitoon tietyllä influenssakaudella ei ole klinisiä tietoja.

Erityiset potilasryhmät

Läkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa (Child–Pugh-luokka A tai B) maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Baloksaviirimarboksiilin turvallisuutta ja tehoa vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastaville potilaille ei ole varmistettu.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Baloksaviirimarboksiilin turvallisuutta ja tehoa < 1 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta. Tabletit pitää ottaa veden kanssa.

Xofluza voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

Xofluza-tabletteja ei pidä ottaa sellaisten valmisteiden kanssa, jotka sisältävät polyvalentteja kationeja, kuten laksatiivit, antasidit tai suun kautta otettavat rautaa, sinkkiä, seleeniä, kalsiumia tai magnesiumia sisältävät ravintolisät (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Laktoosi-intoleranssi

Xofluza sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus baloksaviirimarboksiiliin tai sen aktiiviseen metaboliittiin baloksaviiriin

Polyvalentteja kationeja sisältävät valmisteet saattavat pienentää baloksaviiripitoisuutta plasmassa. Xofluza-tabletteja ei pidä ottaa sellaisten valmisteiden kanssa, jotka sisältävät polyvalentteja kationeja,

kuten laksatiivit, antasidit tai suun kautta otettavat rautaa, sinkkiä, seleeniä, kalsiumia tai magnesiumia sisältävät ravintolisät.

Immuunivaste influenssavirukseen

Influenssarokotteilla ja baloksaviirimarboksiililla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Luontaisesti hankittua ja kokeellista influenssaa koskeneissa tutkimuksissa Xofluza-hoito ei heikentänyt humoraalista vasta-ainevastetta influenssainfektioihin.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja baloksaviirimarboksiilin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Xofluza-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö baloksaviirimarboksiili tai baloksaviiri ihmisen rintamaitoon. Baloksaviirimarboksiili ja sen metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Xofluza-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Baloksaviirimarboksiililla tehdyissä eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Xofluza-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on havaittu yliherkkyysoireita, mm. anafylaksiaa / anafylaktisia reaktioita sekä vähemmän vaikeaa-asteisia yliherkkyysoireita, mukaan lukien urtikariaa ja angioedeemaa, on raportoitu. Näistä haittavaikutuksista vain urtikariaa on havaittu kliinisissä tutkimuksissa, jolloin sen esiintyvyys on arvioitu melko harvinaiseksi.

Haittavaikutustaulukko

Baloksaviirimarboksiilin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on tunnistettu seuraavat haittavaikutukset (taulukko 2), jotka perustuvat tapausten spontaaniraportointiin sekä non-interventionaalisten tutkimusohjelmien tapauksiin. Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-

elinjärjestelmittäin, ja kunkin haittavaikutuksen vastaava esiintyvyyssluokka-arvio perustuu seuraavaan esitystapaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2. Valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen perustuvat haittavaikutukset aikuisilla, nuorilla ja pediatriisilla potilailla

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus (MedDRA preferred term -termi)	Esiintyvyys
Immuunijärjestelmä	Anafylaksia	Tuntematon
	Anafylaktiset reaktiot	Tuntematon
	Yliherkkyys	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος	Urtikaria*	Melko harvinainen
	Angioedeema	Tuntematon

*Urtikarian esiintyvyys perustuu aikuisilla ja nuorilla tehdyistä tutkimuksista saatuihin kliinisiin tutkimustietoihin. Kliinisissä tutkimuksissa ei raportoitu muita edellä lueteltuja preferred term -termejä.

Pediatriiset potilaat

Baloksaviirimarboksiilin turvallisuusprofiili pediatriisilla potilailla (1- – < 12-vuotiailla) määriteltiin hoitoa ja altistuksen jälkeistä estohoitoa koskeneista tutkimuksista kerättyjen tietojen perusteella. Taulukossa 3 esitetään kliinisissä tutkimuksissa tunnistetut haittavaikutukset.

Pediatriisilla potilailla on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen anafylaktisia reaktioita, anafylaksiaa, urtikariaa ja angioedeemaa (kasvojen, silmäluomien ja huulten turpoamista) (ks. taulukko 2).

Taulukko 3. Haittavaikutukset lapsilla kliinisissä tutkimuksissa

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus (MedDRA preferred term -termi)	Esiintyvyys
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Yleinen
	Oksentelu	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma	Yleinen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Baloksaviirimarboksiiliyliannoksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Valtaosassa raportoiduista yliannostapauksista ei raportoitu haittavaikutuksia. Tiedot ovat riittämättömiä sen selvittämiseksi, minkä oireiden voidaan olettaa johtuneen yliannoksesta.

Hoito

Xofluza-valmisteelle ei tunneta spesifistä vasta-ainetta. Yliannoksen yhteydessä on aloitettava tavanomainen tukihoido potilaan oireiden ja löydösten perusteella.

Baloksaviiri ei todennäköisesti poistu merkittävästi dialyysissä, koska se sitoutuu voimakkaasti serumin proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, muut viruslääkkeet. ATC-koodi: J05AX25.

Vaikutusmekanismi

Baloksaviirimarboksiili on aihiolääke, joka muuntuu hydrolysoitumalla baloksaviiriksi. Baloksaviiri on aktiivinen muoto, jolla on aktiivisuutta influenssaa vastaan. Baloksaviiri vaikuttaa cap-riippuvaiseen endonukleasiin (CEN), joka on influenssavirusspesifinen entsyymi viruksen RNA-polymeraasikompleksin polymeraasihappoalayksikössä (PA); näin se estää influenssaviruksen genomien transkription ja siten myös influenssaviruksen replikaation.

Aktiivisuus in vitro

Entsyymien estymistä selvittäneessä määrittämissä baloksaviirin IC₅₀-arvo (50 % estävä pitoisuus) oli influenssa A -virusten osalta 1,4–3,1 nmol/l ja influenssa B -virusten osalta 4,5–8,9 nmol/l.

MDCK-soluviljelmämäärittämissä baloksaviirin EC₅₀-arvon (pitoisuus, jolla saavutetaan 50 %:n vaste) mediaanit olivat A(H1N1)-alatyypin kantojen osalta 0,73 nmol/l (n = 31; vaihteluväli: 0,20–1,85 nmol/l), A(H3N2)-alatyypin kantojen osalta 0,83 nmol/l (n = 33; vaihteluväli: 0,35–2,63 nmol/l) ja B-tyypin kantojen osalta 5,97 nmol/l (n = 30; vaihteluväli: 2,67–14,23 nmol/l).

MDCK-soluihin perustuvassa virustitterin pienenemistä selvittävässä määrittämissä EC₉₀-arvo (90 %:n tehokas pitoisuus) oli A(H1N1)-alatyypin ja A(H3N2)-virusten osalta 0,46–0,98 nmol/l, lintuinfluenssan A(H5N1)-alatyypin ja A(H7N9)-virusten osalta 0,80–3,16 nmol/l ja B-tyypin virusten osalta 2,21–6,48 nmol/l.

Resistenssi

In vitro- tai kliinisiin tutkimuksiin valikoiduissa viruksissa, joissa oli PA/I38T/F/M/N/S-mutaatio, todettiin heikentynyt herkkyys baloksaviirille sekä muutoksia EC₅₀-arvoissa, jotka olivat influenssa A -virusten osalta 11–57-kertaiset ja influenssa B -virusten osalta 2–8-kertaiset.

Kolmessa vaiheen 3 tutkimuksessa, jotka koskivat komplisoitumattoman influenssan hoitoa (ks. jäljempänä), lähtötilanteen isolaateissa ei havaittu resistenssiä baloksaviirille. Kahdessa aikuisilla ja nuorilla tehdyssä tutkimuksessa hoidonaikaisia PA/I38T/M/N-mutaatioita havaittiin 36 potilaalla 370:stä (9,7 %) baloksaviirimarboksiilihoitoa saaneesta potilaasta ja 15 potilaalla 290:stä (5,2 %) baloksaviirimarboksiilihoitoa saaneesta potilaasta, mutta niitä ei havaittu lainkaan lumelääkettä saaneilla potilailla.

Pediatriksilla potilailla tehdyssä vaiheen 3 tutkimuksessa hoidonaikaisia PA/I38T/M/S-mutaatioita havaittiin 11 potilaalla 57:stä (19,3 %) baloksaviirimarboksiiliryhmän influenssainfektiota sairastavasta tutkittavasta.

Altistuksen jälkeistä estohoitoa koskeneessa vaiheen 3 tutkimuksessa (ks. jäljempänä) PA/I38T/M-mutaatioita havaittiin 10 tutkittavalla 374:stä (2,7 %) baloksaviirimarboksiilihoitoa saaneesta tutkittavasta. Lumehoitoa saaneilla tutkittavilla ei havaittu PA/I38-substituutioita; poikkeuksena olivat 2 tutkittavaa, jotka saivat baloksaviirimarboksiilia varahoitona.

Baloksaviiri on aktiivinen *in vitro* sellaisia influenssaviruksia vastaan, jotka katsotaan resistenteiksi neuraminidaasin estäjille, mukaan lukien kannat, joissa on seuraavia mutaatioita: A(H1N1)-alatyypin H274Y-kanta, A(H3N2)-alatyypin E119V- ja R292K-kannat, B-virustyyppin R152K- ja D198E-kannat, A(H5N1)-alatyypin H274Y-kanta ja A(H7N9)-alatyypin R292K-kanta.

Kliiniset tutkimukset

Komplisoitumattoman influenssan hoito

Aikuiset ja nuoret potilaat

Capstone 1 (1601T0831) oli vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus. Tutkimus tehtiin Japanissa ja Yhdysvalloissa suun kautta tabletteina otetun baloksaviirimarboksiilikerta-annoksen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi lumelääkkeeseen tai oseltamiviiriin verrattuna terveillä aikuisilla ja nuorilla (iältään ≥ 12 -vuotiaista ≤ 64 -vuotiaisiin), jotka sairastivat komplisoitumatonta influenssaa. Potilaat satunnaistettiin saamaan baloksaviirimarboksiilia (40 – < 80 kg:n painoiset potilaat saivat 40 mg ja ≥ 80 kg:n painoiset saivat 80 mg), 75 mg oseltamiviiriä kaksi kertaa päivässä 5 päivän ajan (vain jos ikä oli ≥ 20 vuotta) tai lumelääkettä. Annostus tapahtui 48 tunnin kuluessa ensimmäisten oireiden ilmaantumisesta.

Yhteensä 1 436 potilasta (joista 118 oli ≥ 12 – ≤ 17 vuoden ikäisiä) otettiin mukaan pohjoisen pallonpuoliskon influenssakaudella 2016–2017. Tässä tutkimuksessa pääasiainen influenssaviruskanta oli A(H3)-alatyypin (84,8–88,1 %), ja sen jälkeen yleisimmät olivat B-tyypin (8,3–9,0 %) ja A(H1N1)pdm-alatyypin (0,5–3,0 %). Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli aika oireiden (yskä, kurkkukipu, päänsärky, nenän tukkoisuus, kuumeilu tai vilunväristykset, lihas- tai nivelsärky ja uupumus) helpottumiseen. Baloksaviirimarboksiilin käytössä aika oireiden helpottumiseen oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi lumelääkkeeseen verrattuna (ks. taulukko 4).

Taulukko 4. Capstone 1: oireiden helpottumiseen kulunut aika (baloksaviirimarboksiili vs lumelääke), ITTI-potilasjoukko*

Aika oireiden helpottumiseen (mediaani [tuntia])			
Baloksaviirimarboksiili 40/80 mg (95 %:n luottamusväli) N = 455	Lumelääke (95 %:n luottamusväli) N = 230	Ero baloksaviirimarboksiilin ja lumelääkkeen välillä (eron 95 %:n luottamusväli)	p-arvo
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001
<small>*ITTI: Hoitoaikeen mukainen infektoitunut potilasjoukko koostui potilaista, jotka saivat tutkimuslääkettä varmistettuun influenssadiagnosiin. Influenssa oli varmistettu päivänä 1 RT-PCR-testituloksella.</small>			

Oireiden helpottumiseen kuluneessa ajassa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa verrattaessa baloksaviirimarboksiiliryhmää oseltamiviiriryhmään (baloksaviirimarboksiililla 53,5 h vs oseltamiviirillä 53,8 h).

Potilailla, joilla oli ollut oireita > 0 – ≤ 24 tuntia, oireiden helpottumisen kuluneen ajan mediaani (95 %:n luottamusväli) oli baloksaviirimarboksiilia saaneilla 49,3 (44,0; 53,1) tuntia ja lumelääkettä saaneilla 82,1 (69,5; 92,9) tuntia. Potilailla, joilla oli ollut oireita > 24 – ≤ 48 tuntia, oireiden helpottumisen kuluneen ajan mediaani (95 %:n luottamusväli) oli baloksaviirimarboksiilia saaneilla 66,2 (54,4; 74,7) tuntia ja lumelääkettä saaneilla 79,4 (69,0; 91,1) tuntia.

Kuumeen häviämiseen kuluneen ajan mediaani oli baloksaviirimarboksiilia saaneilla potilailla 24,5 tuntia (95 %:n luottamusväli: 22,6; 26,6) verrattuna 42,0 tuntiin (95 %:n luottamusväli: 37,4; 44,6) lumehoitoa saaneilla potilailla. Kuumeen kestossa ei havaittu eroa verrattaessa baloksaviirimarboksiiliryhmää oseltamiviiriryhmään.

Capstone 2 (1602T0832) oli vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus. Tutkimus tehtiin suun kautta tabletteina otetun baloksaviirimarboksiilikerta-annoksen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi lumelääkkeeseen ja oseltamiviiriin verrattuna aikuisilla ja nuorilla

influenssapotilailla (iältään ≥ 12 -vuotiailla), jotka sairastivat komplisoitumatonta influenssaa ja joilla oli vähintään yksi komplikaatioiden kehittymiselle altistava isäntätekijä. Potilaat satunnaistettiin saamaan suun kautta kerta-annos baloksaviirimarboksiilia (painon mukaan, kuten Capstone 1:ssä), 75 mg oseltamiviiria kaksi kertaa päivässä 5 päivän ajan tai lumelääkettä. Annostus tapahtui 48 tunnin kuluessa ensimmäisten oireiden ilmaantumisesta.

Yhteensä 2 184 potilaasta 59 oli iältään ≥ 12 - ≤ 17 -vuotiaita, 446 oli iältään ≥ 65 - ≤ 74 -vuotiaita, 142 oli iältään ≥ 75 - ≤ 84 -vuotiaita ja 14 oli iältään ≥ 85 -vuotiaita. Tässä tutkimuksessa pääasialliset influenssavirukset olivat A(H3)-alatyypin (46,9–48,8 %) ja influenssa B (38,3–43,5 %). Ensimmäinen tehon päätetapahtuma oli influenssaoireiden lievittymiseen kulunut aika (influenssaoireita olivat yskä, kurkkukipu, päänsärky, nenän tukkoisuus, kuumeilu tai vilunväristykset, lihas- tai nivelsärky ja uupumus). Baloksaviirimarboksiilin käytössä oireiden lievittymiseen kulunut aika oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 5).

Taulukko 5. Capstone 2: influenssaoireiden lievittymiseen kulunut aika (baloksaviirimarboksiili vs. lumelääke), ITTI-potilasjoukko

Aika influenssaoireiden lievittymiseen (mediaani [tuntia])			
Baloksaviirimarboksiili 40/80 mg (95 %:n luottamusväli) N = 385	Lumelääke (95 %:n luottamusväli) N = 385	Ero baloksaviirimarboksiilin ja lumelääkkeen välillä (eron 95 %:n luottamusväli)	p-arvo
73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Influenssaoireiden lievittymiseen kuluneessa ajassa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa verrattaessa baloksaviirimarboksiiliryhmää oseltamiviiriryhmään (baloksaviirimarboksiililla 73,2 h vs oseltamiviirillä 81,0 h).

Potilailla, joilla oli ollut oireita > 0 – ≤ 24 tuntia, oireiden lievittymiseen kuluneen ajan mediaani (95 %:n luottamusväli) oli baloksaviirimarboksiilia saaneilla 68,6 (62,4; 78,8) tuntia ja lumelääkettä saaneilla 99,1 (79,1; 112,6) tuntia. Potilailla, joilla oli ollut oireita > 24 – ≤ 48 tuntia, oireiden lievittymiseen kuluneen ajan mediaani (95 %:n luottamusväli) oli baloksaviirimarboksiilia saaneilla 79,4 (67,9; 96,3) tuntia ja lumelääkettä saaneilla 106,7 (92,7; 125,4) tuntia.

Potilailla, joilla oli A(H3)-virustyyppin infektio, influenssaoireiden lievittymiseen kuluneen ajan mediaani oli baloksaviirimarboksiiliryhmässä lyhyempi kuin lumeryhmässä, mutta ei lyhyempi kuin oseltamiviiriryhmässä (ks. taulukko 6). B-tyyppin virusinfektiota sairastavien potilaiden alaryhmässä influenssaoireiden lievittymiseen kuluneen ajan mediaani oli baloksaviirimarboksiiliryhmässä lyhyempi kuin lume- ja oseltamiviiriryhmässä (ks. taulukko 6).

Taulukko 6. Oireiden lievittämiseen kulunut aika influenssaviruksen alatyypeittäin, ITTI-potilasjoukko

Aika oireiden lievittämiseen (tuntia) Mediaani (95 %:n luottamusväli)			
Virus	Baloksaviirimarboksiili	Lumelääke	Osetamiviiri
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

Kuumeen häviämiseen kuluneen ajan mediaani oli baloksaviirimarboksiiliryhmässä 30,8 tuntia (95 %:n luottamusväli: 28,2; 35,4) verrattuna 50,7 tuntiin (95 %:n luottamusväli: 44,6; 58,8) lumeryhmässä. Baloksaviirimarboksiiliryhmän ja osetamiviiriryhmän välillä ei havaittu selkeitä eroja.

Influenssaan liittyvien komplikaatioiden (kuolema, sairaalahoito, sinuiitti, välikorvatulehdus, keuhkoputkitulehdus ja/tai keuhkokuume) kokonaisilmaantuvuus oli baloksaviirimarboksiiliryhmässä 2,8 % (11/388 potilasta) verrattuna 10,4 %:iin (40/386 potilasta) lumeryhmässä. Influenssaan liittyvien komplikaatioiden pienempi kokonaisilmaantuvuus baloksaviirimarboksiiliryhmässä lumeryhmään verrattuna johtui pääasiassa keuhkoputkitulehduksen (baloksaviirimarboksiili 1,8 % vs lumelääke 6,0 %) ja sinuiitin (baloksaviirimarboksiili 0,3 % vs lumelääke 2,1 %) pienemmästä ilmaantuvuudesta.

Pediatriset potilaat (1- – < 12-vuotiaat)

Ministone-2 (CP40563) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vaikuttavalla aineella kontrolloitu monikeskustutkimus. Tutkimuksen asetelmana oli arvioida rakeina oralisuspensiota varten suun kautta otetun baloksaviirimarboksiilikerta-annoksen turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa osetamiviiriin verrattuna muutoin terveillä pediatrisilla potilailla (iältään 1- – < 12-vuotiailla), joilla oli influenssan kaltaisia oireita.

Yhteensä 173 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan 5 päivän ajan suun kautta painon mukainen kerta-annos baloksaviirimarboksiilia (< 20 kg:n painoiset potilaat 2 mg/kg tai ≥ 20 kg:n painoiset potilaat 40 mg) tai osetamiviiriä (painon mukainen annos). Potilaille voitiin antaa tarvittaessa parasetamolia. Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joilla oli komplikaatioiden kehittymiselle altistavia isäntätekijöitä (14 % [25/173]). Tässä tutkimuksessa pääasiallinen influenssaviruskanta oli A(H3)-alatyyppe. Ensisijainen tavoite oli verrata baloksaviirimarboksiilikerta-annoksen turvallisuutta viitenä päivänä kaksi kertaa päivässä annettuun osetamiviiriin. Toissijainen tavoite oli verrata baloksaviirimarboksiilin ja osetamiviirin tehoa keskenään tehoa koskevien päätetapahtumien perusteella. Tällainen päätetapahtuma oli mm. influenssan oireiden ja löydösten lievittämiseen kulunut aika (influenssan oireita ja löydöksiä olivat yskä ja nenäoireet, terveyden ja aktiivisuuden normalisoitumiseen kulunut aika sekä kuumeen kesto aika).

Influenssan oireiden ja löydösten lievittämiseen kulunut aika oli verrannollinen baloksaviirimarboksiiliryhmässä (mediaani 138,1 tuntia [95 %:n luottamusväli: 116,6; 163,2]) ja osetamiviiriryhmässä (mediaani 150 tuntia [95 %:n luottamusväli: 115,0; 165,7]), ks. taulukko 7.

Taulukko 7. Influenssan oireiden ja löydösten lievittymiseen kulunut aika, ITTI-potilasjoukko

Oireiden lievittymiseen kulunut aika (mediaani [tuntia])	
Baloksaviirimarboksiili (95 %:n luottamusväli) N = 80	Oseltamiviiri (95 %:n luottamusväli) N = 43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Kuumeen kestoajan mediaani oli verrannollinen baloksaviirimarboksiiliryhmässä (41,2 tuntia [95 %:n luottamusväli: 24,5; 45,7]) ja oseltamiviiriryhmässä (46,8 tuntia [95 %:n luottamusväli: 30,0; 53,5]).

Influenssaan liittyvien komplikaatioiden (kuolema, sairaalahoito, keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, sinuiitti, välikorvatulehdus, aivotulehdus/enkefalopatia, kuumekouristukset, lihastulehdus) kokonaisilmaantuvuus oli baloksaviirimarboksiiliryhmässä 7,4 % (6 potilaalla 81:stä) ja oseltamiviiriryhmässä 7 % (3 potilaalla 43:sta). Välikorvatulehduksen ilmaantuvuus oli baloksaviirimarboksiiliryhmässä 3,7 % (3 potilaalla 81:stä) ja oseltamiviiriryhmässä 4,7 % (2 potilaalla 43:sta). Sinuiittia, keuhkokuumetta ja keuhkoputkitulehdusta esiintyi kutakin yhdellä potilaalla baloksaviirimarboksiiliryhmässä, ja kuumekouristuksia esiintyi yhdellä potilaalla oseltamiviiriryhmässä.

Influenssa-altistuksen jälkeinen estohoito

Tutkimus 1719T0834 oli vaiheen 3, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus. Tutkimus tehtiin Japanissa 749 tutkittavalla suun kautta tabletteina tai rakeina oraalisuspensiota varten otetun baloksaviirimarboksiilikerta-annoksen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi lumelääkkeeseen verrattuna influenssa-altistuksen jälkeisessä estohoidossa. Tutkittavat olivat samassa taloudessa asuvien, influenssainfektion saaneiden indeksipotilaiden kontakteja.

607 iältään > 12-vuotiasta tutkittavaa ja 142 iältään 1- – < 12-vuotiasta tutkittavaa sai joko baloksaviirimarboksiilia painon mukaan, kuten hoitoa koskeneissa tutkimuksissa, tai lumelääkettä. Valtaosa tutkittavista (73,0 %) tuli tutkimukseen mukaan 24 tunnin kuluessa indeksipotilasryhmän oireiden alkamisesta. Indeksipotilaiden pääasiallisia influenssaviruskantoja olivat A(H3)-alatyypin (48,6 %) ja A(H1N1)pdm-alatyypin (47,5 %), ja näiden jälkeen yleisin oli influenssa B -virus (0,7 %).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden samassa taloudessa asuvien tutkittavien osuus, joilla oli influenssavirusinfektio ja joilla oli kuumetta ja vähintään yksi hengitystieoire päivien 1–10 aikana.

Laboratoriomäärityksellä varmistettua kliinistä influenssaa sairastavien tutkittavien osuus väheni tilastollisesti merkitsevästi lumeryhmän 13,6 %:sta baloksaviirimarboksiiliryhmän 1,9 %:iin (ks. taulukko 8).

Taulukko 8. Niiden tutkittavien osuus, joilla oli todettu influenssavirus sekä kuumetta ja vähintään yksi hengitystieoire (baloksaviiri vs lumelääke)

Niiden tutkittavien osuus, joilla oli todettu influenssavirus sekä kuumetta ja vähintään yksi hengitystieoire (%) (mITT [*] -potilasjoukko)			
Baloksaviirimarboksiili (95 %:n luottamusväli)	Lumelääke (95 %:n luottamusväli)	Korjattu riskisuhde (riskisuhteen 95 %:n luottamusväli)	p-arvo
N = 374 1,9 (0,8; 3,8)	N = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001

Niiden ≥ 12 -vuotiaiden tutkittavien osuus, joilla oli todettu influenssavirus sekä kuumetta ja vähintään yksi hengitystieoire (%)			
N = 303 1,3 (0,4; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Niiden 1- – < 12-vuotiaiden tutkittavien osuus, joilla oli todettu influenssavirus sekä kuumetta ja vähintään yksi hengitystieoire (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339
* mITT: modifioitu hoitoaika mukainen (modified intention-to-treat). mITT-potilasjoukossa olivat mukana kaikki satunnaistetut tutkittavat, jotka saivat tutkimuslääkettä ja joista oli influenssainfektion saaneiden indeksipotilaiden kanssa samassa taloudessa asuvista henkilöistä saatavilla tehoa koskevia tietoja lähtötilanteen jälkeen. mITT-potilasjoukko analysoitiin satunnaistettuna.			

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Xofluza-valmisteen käytöstä influenssan hoidossa ja influenssan estohoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu baloksaviirimarboksiili muuntuu tehokkaasti vaikuttavaksi metaboliitiksi baloksaviiriksi. Baloksaviirimarboksiilin pitoisuus plasmassa on hyvin pieni tai alle määrittämissä ($< 0,100$ ng/ml).

Suun kautta otetun 80 mg:n baloksaviirimarboksiilikerta-annoksen jälkeen aika huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa (T_{max}) on paastotilassa noin 4 tuntia. Suun kautta otetun baloksaviirimarboksiiliannoksen jälkeistä baloksaviirin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty.

Ruonan vaikutus

Ruonan vaikutusta selvittäneessä tutkimuksessa baloksaviirimarboksiilia annettiin terveille vapaaehtoisille paastotilassa ja aterian yhteydessä (noin 400–500 kcal, joista 150 kcal peräisin rasvasta), ja se osoitti, että ruokailun jälkeen baloksaviirin C_{max} -arvo oli 48 % pienempi ja AUC-arvo oli 36 % pienempi. T_{max} -arvo ei muuttunut ruokailun yhteydessä. Kliinisissä tutkimuksissa tehossa ei ollut kliinisesti oleellisia eroja, kun baloksaviiri otettiin ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Jakautuminen

In vitro -tutkimuksessa baloksaviirin sitoutumisaste ihmisen seerumin proteiineihin, pääasiassa albumiiniin, oli 92,9–93,9 %. Suun kautta otetun baloksaviirimarboksiilikerta-annoksen jälkeen baloksaviirin näennäinen jakautumistilavuus terminaalisen eliminaatiovaiheen aikana (V_z/F) oli valkoihoisilla tutkittavilla noin 1 180 litraa ja japanilaisilla tutkittavilla noin 647 litraa.

Biotransformaatio

Baloksaviiri metaboloituu pääasiassa UGT1A3:n välityksellä, jolloin muodostuu glukuronidia; CYP3A4 osallistuu tähän vähemmässä määrin, jolloin muodostuu sulfoksidia.

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimukset

Lääkkeiden *in vitro*- ja *in vivo* -yhteisvaikutustutkimusten perusteella baloksaviirimarboksiili ja baloksaviiri eivät oletettavasti estä CYP- tai UGT-ryhmien isotsyymejä eivätkä aiheuta oleellista CYP-entsyymien induktiota.

Kuljettajaproteiineilla tehtyjen *in vitro* -tutkimusten ja lääkkeiden *in vivo* -yhteisvaikutustutkimusten perusteella baloksaviirimarboksiilin tai baloksaviirin ja sellaisten lääkkeiden välillä, jotka ovat OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OCT2-, OAT1-, OAT3-, MATE1- tai MATE2K- kuljettajaproteiinien substraatteja, ei oletettavasti esiinny oleellisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Erittyminen

Suun kautta otetun 40 mg:n [¹⁴C]-merkityn baloksaviirimarboksiilikerta-annoksen jälkeen ulosteisiin erittyneen kokonaisradioaktiivisuuden osuus oli 80,1 % annetusta annoksesta, ja virtsaan erittynyt osuus oli 14,7 % (otetusta annoksesta 3,3 % erittyi baloksaviirina virtsaan ja 48,7 % erittyi baloksaviirina ulosteisiin).

Eliminaatio

Suun kautta otetun baloksaviirimarboksiilikerta-annoksen jälkeen baloksaviirin terminaalisen eliminaation laskennallinen puoliintumisaika ($t_{1/2,z}$) on valkoihoisilla aikuisilla tutkittavilla 79,1 tuntia, valkoihoisilla nuorilla tutkittavilla 50,3 tuntia ja valkoihoisilla pediatriisilla tutkittavilla 29,4 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suun kautta otetun baloksaviirimarboksiilikerta-annoksen jälkeen baloksaviirin farmakokinetiikka on lineaarinen annosvälillä 6–80 mg.

Erityiset potilasryhmät

Paino

Paino on populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella baloksaviirin farmakokinetiikan merkittävä kovariaatti. Baloksaviirimarboksiilin annossuositukset perustuvat painoon sekä aikuisilla että pediatriisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei todettu, että sukupuoli olisi kliinisesti merkittävää vaikutusta baloksaviirin farmakokinetiikkaan. Annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

Etninen tausta

Etninen tausta on populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella painon lisäksi baloksaviirin oraalisen puhdistuman (CL/F) kovariaatti. Baloksaviirimarboksiiliannosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa etnisen taustan perusteella.

Ikä

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin baloksaviirin pitoisuutta plasmassa koskevien tietojen perusteella, jotka oli saatu iältään 1–64-vuotiailla tutkittavilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista. Analyysissä ei todettu, että ikä olisi baloksaviirin farmakokinetiikan oleellinen kovariaatti.

Pediatriiset potilaat

Iältään 1- – < 12-vuotiaista potilaista kerätyt baloksaviiria koskevat farmakokineettiset tiedot osoittavat, että baloksaviirialtistus on painonmukaisella annostuksella (20 kg:aan saakka 2 mg/kg ja ≥ 20 kg:n painoisilla 40 mg) samankaltainen kaikissa pediatristen potilaiden painoluokissa; altistus oli lisäksi samankaltainen aikuisilla ja nuorilla, jotka saivat 40 mg:n annoksen baloksaviirimarboksiilia. Baloksaviirin farmakokinetiikkaa alle 1 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla ei ole varmistettu.

Iäkkäät

Farmakokineettiset tiedot 181:stä iältään ≥ 65 -vuotiaasta potilaasta osoittavat, että altistus baloksaviirille plasmassa oli samankaltainen kuin ≥ 12 –64-vuotiailla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Baloksaviirin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A ja B) sairastavien potilaiden ja niiden terveiden verrokkien välillä, joiden maksan toiminta oli normaali.

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta baloksaviirimarboksiilin tai baloksaviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Munuaisten vajaatoiminta ei oletettavasti muuta baloksaviirimarboksiilin tai baloksaviirin eliminaatiota.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, akuutin ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla havaittiin protrombiinajan ja aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan pitenemistä altistuksilla, jotka olivat AUC_{0-24hr} -arvon perusteella vähintään samansuuruisia kuin ihmisen altistus, kun rotat olivat spesifisissä koeolosuhteissa eli paastotilassa ja kun ruoka joko autoklavoitiin tai säteilytettiin, mistä aiheutui K-vitamiinin vähyys-/puutostila. Näitä vaikutuksia ei havaittu apinoilla tehdyissä enintään 4 viikkoa kestäneissä kokeissa suurimmalla tutkitulla annoksella, joka vastasi AUC_{0-24hr} -arvon perusteella kahdeksankertaista altistusta ihmisen altistukseen verrattuna. Näillä katsotaan olevan vain vähän kliinistä merkitystä.

Baloksaviirimarboksiililla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Aihiolääkettä baloksaviirimarboksiilia ja sen aktiivista muotoa baloksaviiria ei katsottu genotoksisiksi, sillä ne olivat negatiivisia bakteerien käänteismutaatiotesteissä ja nisäkässoluviijelmillä tehdyissä mikrotumatesteissä, ja koska baloksaviirimarboksiili oli negatiivinen jyrksijöiden mikrotumatestissä *in vivo*.

Baloksaviirimarboksiili ei vaikuttanut hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin suun kautta uros- ja naarasrotille annoksina, joista saatava altistus on AUC_{0-24hr} -arvon perusteella viisinkertainen ihmisen altistukseen nähden.

Baloksaviirimarboksiili ei aiheuttanut rotille tai kaniineille epämuodostumia.

Suun kautta otetulla baloksaviirimarboksiililla tehdyssä alkion ja sikiön kehitystä koskeneessa tutkimuksessa rotille gestaatiopäivinä 6–17 päivittäin annetuista annoksista ei havaittu merkkejä emoon tai sikiöön kohdistuneesta toksisuudesta suurimmillakaan tutkituilla annoksilla, joista saatava altistus on AUC_{0-24hr} -arvon perusteella viisinkertainen ihmisen altistukseen nähden.

Kaniineilla annostus, josta saatava altistus on ihmiselle suositeltujen suurimpien annosten AUC_{0-24hr} -arvon perusteella 14-kertainen ihmisen altistukseen nähden, aiheutti emolle toksisuutta, joka johti keskenmenoihin ja lisäsi sikiöillä merkittävästi luuston poikkeavuuksien (kaulakylkiluu) ilmaantuvuutta. Tällaiset luuston poikkeavuudet hävisivät viereisten kaulanikamien kasvun aikana. Annos, josta saatava altistus on AUC_{0-24hr} -arvon perusteella kuusinkertainen ihmisen altistukseen nähden, ei aiheuttanut kaniineille haittavaikutuksia.

Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalitutkimuksessa emoilla ja poikasilla ei todettu lääkkeeseen liittyviä haittavaikutuksia suurimmallakaan tutkitulla annoksella, josta saatava altistus on AUC_{0-24hr} -arvon perusteella viisinkertainen ihmisen altistukseen nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Laktoosimonohydraatti
Kroskarmelloosinatrium (E 468)
Povidoni (K25) (E 1201)
Mikrokiteinen selluloosa (E 460)
Natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E 464)
Talkki (E 553b)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Xofluza 20 mg ja 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
5 vuotta.

Xofluza 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (OPA/alumiinifolio/PVC, sinetöity alumiinifoliolla).

Pakkauskoot

Xofluza 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
1 läpipainopakkaus, jossa 2 kalvopäällysteistä tablettia

Xofluza 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
1 läpipainopakkaus, jossa 1 kalvopäällysteinen tabletti
1 läpipainopakkaus, jossa 2 kalvopäällysteistä tablettia

Xofluza 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
1 läpipainopakkaus, jossa 1 kalvopäällysteinen tabletti

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. tammikuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xofluza 2 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Oraalisuspensio sisältää 2 mg/ml baloksaviirimarboksiilia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

20 ml oraalisuspensiota sisältää 1,03 mmol (eli 23,6 mg) natriumia ja 700 mg maltitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet oraalisuspensiota varten.
Valkoiset tai vaaleankeltaiset rakeet.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Influenssan hoito

Xofluza on tarkoitettu komplisoitumattoman influenssan hoitoon vähintään 1-vuotiaille potilaille.

Influenssa-altistuksen jälkeinen estohoito

Xofluza on tarkoitettu altistuksen jälkeiseen influenssan estohoitoon vähintään 1-vuotiaille henkilöille.

Xofluza-valmistetta pitää käyttää virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Influenssan hoito

Baloksaviirimarboksiilikerta-annos pitää ottaa 48 tunnin kuluessa mahdollisimman pian oire(id)en ilmaantumisesta.

Influenssa-altistuksen jälkeinen estohoito

Baloksaviirimarboksiilikerta-annos pitää ottaa 48 tunnin kuluessa mahdollisimman pian sen jälkeen, kun on tapahtunut lähikontakti henkilön kanssa, jonka tiedetään tai epäillään sairastavan influenssaa (ks. kohta 5.1).

Aikuiset, nuoret, lapset ja imeväiset (≥ 1-vuotiaat)

Suositeltu suun kautta otettava baloksaviirimarboksiilikerta-annos määräytyy painon perusteella (ks. taulukko 1).

Aikuiset, nuoret ja ≥ 20 kg:n painoiset lapset, jotka kykenevät nielemään tabletteja, voivat saada hoidon Xofluza-tabletteina 40 mg:n tai 80 mg:n annoksena potilaan painon mukaan. Katso annostustiedot Xofluza-tablettien valmisteyhteenvedosta.

Taulukko 1. Baloksaviirimarboksiilin annostus potilaan painon mukaan (≥ 1 -vuotiaat)

Paino (kg)	Suosittelut oraalisuspensiokerta-annos	Oraalisuspensiotilavuus*
< 20 kg	2 mg/kg	1 ml/kg
≥ 20 kg – < 80 kg	40 mg	20 ml
≥ 80 kg	80 mg	40 ml**

*Käyttökuntoon saatettuna suspension tilavuus pullossa on 22 ml. Tarkka annettava tilavuus pitää mitata pakkauksessa olevalla mittaruiskulla. Esim. 20 ml:sta suspensiota saadaan suositeltu 40 mg:n kerta-annos.

**Annosta varten tarvitaan kaksi pulloa Xofluza- rakeita oraalisuspensiota varten.

Toistuvien baloksaviirimarboksiiliannosten käytöstä komplisoitumattoman influenssan hoitoon tai altistuksen jälkeiseen estohoitoon tietyllä influenssakaudella ei ole kliinisiä tietoja.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa (Child–Pugh-luokka A tai B) maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Baloksaviirimarboksiilin turvallisuutta ja tehoa vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastaville potilaille ei ole varmistettu.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Baloksaviirimarboksiilin turvallisuutta ja tehoa < 1 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta tai enteraalisesti.

Xofluza voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Rakeita oraalisuspensiota varten ja lopullista oraalisuspensiota ei pidä sekoittaa ruokaan. Terveystieteiden ammattilainen tai käyttäjä on vastuussa lääkkeen suosituksesta poikkeavasta sekoittamisesta ruokaan.

Xofluza-valmistetta ei pidä ottaa sellaisten valmisteiden kanssa, jotka sisältävät polyvalentteja kationeja, kuten laksatiivit, antasidit tai suun kautta otettavat rautaa, sinkkiä, seleeniä, kalsiumia tai magnesiumia sisältävät ravintolisät (ks. kohta 4.5).

Terveystieteiden ammattilaisen on suositeltavaa saattaa Xofluza- rakeet oraalisuspensiota varten käyttökuntoon ennen valmisteen toimittamista potilaalle. Jos potilas tai potilasta hoitava henkilö saattaa oraalisuspension käyttökuntoon, häntä on kehoitettava lukemaan käyttöohjeet ennen valmisteen sekoittamista ja antoa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet Xofluza- rakeiden oraalisuspensiota varten saattamiseen käyttökuntoon.

Käyttökuntoon saatettu valmiste on harmahtavan valkoinen, valkoinen tai vaaleankeltainen samea suspensio.

Suositteltu annos voidaan antaa enteraalisen ruokintaletkun kautta. Letku pitää huuhdella vedellä ennen Xofluza-valmisteen antoa jaannon jälkeen. Noudata lääkkeen annossa ruokintaletkun kautta letkun valmistajan ohjeita, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 23,6 mg natriumia 20 ml oraalisuspensiota kohden, mikä vastaa 1,2 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Maltitoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 700 mg maltitolia 20 ml oraalisuspensiota kohden. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus baloksaviirimarboksiiliin tai sen aktiiviseen metaboliittiin baloksaviiriin

Polyvalentteja kationeja sisältävät valmisteet saattavat pienentää baloksaviiripitoisuutta plasmassa. Xofluza-valmistetta ei pidä ottaa sellaisten valmisteiden kanssa, jotka sisältävät polyvalentteja kationeja, kuten laksatiivit, antasidit tai suun kautta otettavat rautaa, sinkkiä, seleeniä, kalsiumia tai magnesiumia sisältävät ravintolisät.

Immuunivaste influenssavirukseen

Influenssarokotteilla ja baloksaviirimarboksiililla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Luontaisesti hankittua ja kokeellista influenssaa koskeneissa tutkimuksissa Xofluza-hoito ei heikentänyt humoraalista vasta-ainevastetta influenssainfektioihin.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja baloksaviirimarboksiilin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Xofluza-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö baloksaviirimarboksiili tai baloksaviiri ihmisen rintamaitoon. Baloksaviirimarboksiili ja sen metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Xofluza-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Baloksaviirimarboksiililla tehdyissä eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Xofluza-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on havaittu yliherkkyysoireita, mm. anafylaksiaa / anafylaktisia reaktioita sekä vähemmän vaikeaa-asteisia yliherkkyysoireita, mukaan lukien urtikariaa ja angioedeemaa, on raportoitu. Näistä haittavaikutuksista vain urtikariaa on havaittu kliinisissä tutkimuksissa, jolloin sen esiintyvyys on arvioitu melko harvinaiseksi.

Haittavaikutustaulukko

Baloksaviirimarboksiilin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on tunnistettu seuraavat haittavaikutukset (taulukko 2), jotka perustuvat tapausten spontaaniraportointiin sekä non-interventionaalisten tutkimusohjelmien tapauksiin. Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmittäin, ja kunkin haittavaikutuksen vastaava esiintyvyyden luokka-arvio perustuu seuraavaan esitystapaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2. Valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen perustuvat haittavaikutukset aikuisilla, nuorilla ja pediatriisilla potilailla

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus (MedDRA preferred term -termi)	Esiintyvyys
Immuunijärjestelmä	Anafylaksia	Tuntematon
	Anafylaktiset reaktiot	Tuntematon
	Yliherkkyys	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudus	Urtikaria*	Melko harvinainen
	Angioedeema	Tuntematon

*Urtikarian esiintyvyys perustuu aikuisilla ja nuorilla tehdyistä tutkimuksista saatuihin kliinisiin tutkimustietoihin. Kliinisissä tutkimuksissa ei raportoitu muita edellä lueteltuja preferred term -termejä.

Pediatriiset potilaat

Baloksaviirimarboksiilin turvallisuusprofiili pediatriisilla potilailla (1- < 12-vuotiailla) määriteltiin hoitoa ja altistuksen jälkeistä estohoitoa koskeneista tutkimuksista kerättyjen tietojen perusteella. Taulukossa 3 esitetään kliinisissä tutkimuksissa tunnistetut haittavaikutukset.

Pediatriisilla potilailla on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen anafylaktisia reaktioita, anafylaksiaa, urtikariaa ja angioedeemaa (kasvojen, silmäluomien ja huulten turpoamista) (ks. taulukko 2).

Taulukko 3. Haittavaikutukset lapsilla kliinisissä tutkimuksissa

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus (MedDRA preferred term -termi)	Esiintyvyys
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Yleinen
	Oksentelu	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Yleinen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Baloksaviirimarboksiiliyliannoksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Valtaosassa raportoituista yliannostapauksista ei raportoitu haittavaikutuksia. Tiedot ovat riittämättömiä sen selvittämiseksi, minkä oireiden voidaan olettaa johtuneen yliannoksesta.

Hoito

Xofluza-valmisteelle ei tunneta spesifistä vasta-ainetta. Yliannoksen yhteydessä on aloitettava tavanomainen tukihoido potilaan oireiden ja löydösten perusteella.

Baloksaviiri ei todennäköisesti poistu merkittävästi dialyysissä, koska se sitoutuu voimakkaasti serummin proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, muut viruslääkkeet. ATC-koodi: J05AX25.

Vaikutusmekanismi

Baloksaviirimarboksiili on aihiolääke, joka muuntuu hydrolysoitumalla baloksaviiriksi. Baloksaviiri on aktiivinen muoto, jolla on aktiivisuutta influenssaa vastaan. Baloksaviiri vaikuttaa cap-riippuvaiseen endonukleasiin (CEN), joka on influenssavirusspesifinen entsyymi viruksen RNA-polymeraasikompleksin polymeraasihappoalaysikössä (PA); näin se estää influenssaviruksen genomien transkription ja siten myös influenssaviruksen replikaation.

Aktiivisuus in vitro

Entsyymin estymistä selvittäneessä määrittämisessä baloksaviirin IC₅₀-arvo (50 % estävä pitoisuus) oli influenssa A -virusten osalta 1,4–3,1 nmol/l ja influenssa B -virusten osalta 4,5–8,9 nmol/l.

MDCK-soluviljelmämäärittämisessä baloksaviirin EC₅₀-arvon (pitoisuus, jolla saavutetaan 50 %:n vaste) mediaanit olivat A(H1N1)-alatyypin kantojen osalta 0,73 nmol/l (n = 31; vaihteluväli: 0,20–1,85 nmol/l), A(H3N2)-alatyypin kantojen osalta 0,83 nmol/l (n = 33; vaihteluväli: 0,35–2,63 nmol/l) ja B-tyypin kantojen osalta 5,97 nmol/l (n = 30; vaihteluväli: 2,67–14,23 nmol/l).

MDCK-soluihin perustuvassa virustitterin pienenemistä selvittävässä määrittämissä EC_{90} -arvo (90 %:n tehokas pitoisuus) oli A(H1N1)-alatyypin ja A(H3N2)-virusten osalta 0,46–0,98 nmol/l, lintuinfluenssan A(H5N1)-alatyypin ja A(H7N9)-virusten osalta 0,80–3,16 nmol/l ja B-tyypin virusten osalta 2,21–6,48 nmol/l.

Resistenssi

In vitro- tai kliinisiin tutkimuksiin valikoituissa viruksissa, joissa oli PA/I38T/F/M/N/S-mutaatio, todettiin heikentynyt herkkyys baloksaviirille sekä muutoksia EC_{50} -arvoissa, jotka olivat influenssa A -virusten osalta 11–57-kertaiset ja influenssa B -virusten osalta 2–8-kertaiset.

Kolmessa vaiheen 3 tutkimuksessa, jotka koskivat komplisoitumattoman influenssan hoitoa (ks. jäljempänä), lähtötilanteen isolaateissa ei havaittu resistenssiä baloksaviirille. Kahdessa aikuisilla ja nuorilla tehdyssä tutkimuksessa hoidon aikana PA/I38T/M/N-mutaatioita havaittiin 36 potilaalla 370:stä (9,7 %) baloksaviiriarboksiiilihoitoa saaneesta potilaasta ja 15 potilaalla 290:stä (5,2 %) baloksaviiriarboksiiilihoitoa saaneesta potilaasta, mutta niitä ei havaittu lainkaan lumelääkettä saaneilla potilailla. Pediatriassa potilailla tehdyssä vaiheen 3 tutkimuksessa hoidon aikana PA/I38T/M/S-mutaatioita havaittiin 11 potilaalla 57:stä (19,3 %) baloksaviiriarboksiiiliryhmän influenssainfektiota sairastavasta tutkittavasta. Altistuksen jälkeistä estohoitoa koskeneessa vaiheen 3 tutkimuksessa (ks. jäljempänä) PA/I38T/M-mutaatioita havaittiin 10 tutkittavalla 374:stä (2,7 %) baloksaviiriarboksiiilihoitoa saaneesta tutkittavasta. Lumehoitoa saaneilla tutkittavilla ei havaittu PA/I38-substituutioita; poikkeuksena olivat 2 tutkittavaa, jotka saivat baloksaviiriarboksiiilia varahoitona.

Baloksaviiri on aktiivinen *in vitro* sellaisia influenssaviruksia vastaan, jotka katsotaan resistentteiksi neuraminidaasin estäjille, mukaan lukien kannat, joissa on seuraavia mutaatioita: A(H1N1)-alatyypin H274Y-kanta, A(H3N2)-alatyypin E119V- ja R292K-kannat, B-virustyyppin R152K- ja D198E-kannat, A(H5N1)-alatyypin H274Y-kanta ja A(H7N9)-alatyypin R292K-kanta.

Kliiniset tutkimukset

Komplisoitumattoman influenssan hoito

Aikuiset ja nuoret potilaat

Capstone 1 (1601T0831) oli vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus. Tutkimus tehtiin Japanissa ja Yhdysvalloissa suun kautta tabletteina otetun baloksaviiriarboksiiilikerta-annoksen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi lumelääkkeeseen tai oseltamiviiriin verrattuna terveillä aikuisilla ja nuorilla (iältään ≥ 12 -vuotiaista ≤ 64 -vuotiaisiin), jotka sairastivat komplisoitumatonta influenssaa. Potilaat satunnaistettiin saamaan baloksaviiriarboksiiilia (40 – < 80 kg:n painoiset potilaat saivat 40 mg ja ≥ 80 kg:n painoiset saivat 80 mg), 75 mg oseltamiviiriä kaksi kertaa päivässä 5 päivän ajan (vain jos ikä oli ≥ 20 vuotta) tai lumelääkettä. Annostus tapahtui 48 tunnin kuluessa ensimmäisten oireiden ilmaantumisesta.

Yhteensä 1 436 potilasta (joista 118 oli ≥ 12 – ≤ 17 vuoden ikäisiä) otettiin mukaan pohjoisen pallonpuoliskon influenssakaudella 2016–2017. Tässä tutkimuksessa pääasiallinen influenssaviruskanta oli A(H3)-alatyypin (84,8–88,1 %), ja sen jälkeen yleisimmät olivat B-tyypin (8,3–9,0 %) ja A(H1N1)pdm-alatyypin (0,5–3,0 %). Ensimmäinen tehon päätetapahtuma oli aika oireiden (yskä, kurkkukipu, päänsärky, nenän tukkoisuus, kuumeilu tai vilunväristykset, lihas- tai nivelsärky ja uupumus) helpottumiseen. Baloksaviiriarboksiiilin käytössä aika oireiden helpottumiseen oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi lumelääkkeeseen verrattuna (ks. taulukko 4).

Taulukko 4. Capstone 1: oireiden helpottumiseen kulunut aika (baloksaviirimarboksiili vs lumelääke), ITTI-potilasjoukko*

Aika oireiden helpottumiseen (mediaani [tuntia])			
Baloksaviirimarboksiili 40/80 mg (95 %:n luottamusväli) N = 455	Lumelääke (95 %:n luottamusväli) N = 230	Ero baloksaviirimarboksiilin ja lumelääkkeen välillä (eron 95 %:n luottamusväli)	p-arvo
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001
*ITTI: Hoitoaikkeen mukainen infektoitunut potilasjoukko koostui potilaista, jotka saivat tutkimuslääkettä varmistettuun influenssadiagnosiin. Influenssa oli varmistettu päivänä 1 RT-PCR-testituloksella.			

Oireiden helpottumiseen kuluneessa ajassa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa verrattaessa baloksaviirimarboksiiliryhmää oseltamiviiriryhmään (baloksaviirimarboksiililla 53,5 h vs oseltamiviirillä 53,8 h).

Potilailla, joilla oli ollut oireita $> 0 - \leq 24$ tuntia, oireiden helpottumisen kuluneen ajan mediaani (95 %:n luottamusväli) oli baloksaviirimarboksiilia saaneilla 49,3 (44,0; 53,1) tuntia ja lumelääkettä saaneilla 82,1 (69,5; 92,9) tuntia. Potilailla, joilla oli ollut oireita $> 24 - \leq 48$ tuntia, oireiden helpottumisen kuluneen ajan mediaani (95 %:n luottamusväli) oli baloksaviirimarboksiilia saaneilla 66,2 (54,4; 74,7) tuntia ja lumelääkettä saaneilla 79,4 (69,0; 91,1) tuntia.

Kuumeen häviämiseen kuluneen ajan mediaani oli baloksaviirimarboksiilia saaneilla potilailla 24,5 tuntia (95 %:n luottamusväli: 22,6; 26,6) verrattuna 42,0 tuntiin (95 %:n luottamusväli: 37,4; 44,6) lumehoitoa saaneilla potilailla. Kuumeen kestossa ei havaittu eroa verrattaessa baloksaviirimarboksiiliryhmää oseltamiviiriryhmään.

Capstone 2 (1602T0832) oli vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus. Tutkimus tehtiin suun kautta tabletteina otetun baloksaviirimarboksiilikerta-annoksen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi lumelääkkeeseen ja oseltamiviiriin verrattuna aikuisilla ja nuorilla influenssapotilailla (iältään ≥ 12 -vuotiailla), jotka sairastivat komplisoitumatonta influenssaa ja joilla oli vähintään yksi komplikaatioiden kehittymiselle altistava isäntätekijä. Potilaat satunnaistettiin saamaan suun kautta kerta-annos baloksaviirimarboksiilia (painon mukaan, kuten Capstone 1:ssä), 75 mg oseltamiviiriä kaksi kertaa päivässä 5 päivän ajan tai lumelääkettä. Annostus tapahtui 48 tunnin kuluessa ensimmäisten oireiden ilmaantumisesta.

Yhteensä 2 184 potilaasta 59 oli iältään $\geq 12- \leq 17$ -vuotiaita, 446 oli iältään $\geq 65- \leq 74$ -vuotiaita, 142 oli iältään $\geq 75- \leq 84$ -vuotiaita ja 14 oli iältään ≥ 85 -vuotiaita. Tässä tutkimuksessa pääasialliset influenssavirukset olivat A(H3)-alatyypin (46,9–48,8 %) ja influenssa B (38,3–43,5 %). Ensijainen tehon päätetapahtuma oli influenssaoireiden lievittymiseen kulunut aika (influenssaoireita olivat yskä, kurkkukipu, päänsärky, nenän tukkoisuus, kuumeilu tai vilunväristykset, lihas- tai nivelsärky ja uupumus). Baloksaviirimarboksiilin käytössä oireiden lievittymiseen kulunut aika oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 5).

Taulukko 5. Capstone 2: influenssaoireiden lievittymiseen kulunut aika (baloksaviirimarboksiili vs. lumelääke), ITTI-potilasjoukko

Aika influenssaoireiden lievittymiseen (mediaani [tuntia])			
Baloksaviirimarboksiili 40/80 mg (95 %:n luottamusväli) N = 385	Lumelääke (95 %:n luottamusväli) N = 385	Ero baloksaviirimarboksiilin ja lumelääkkeen välillä (eron 95 %:n luottamusväli)	p-arvo

73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001
----------------------	------------------------	-------------------------	----------

Influenssaoireiden lievittymiseen kuluneessa ajassa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa verrattaessa baloksaviirimarboksiiliryhmää oseltamiviiriryhmään (baloksaviirimarboksiililla 73,2 h vs oseltamiviirillä 81,0 h).

Potilailla, joilla oli ollut oireita $> 0 - \leq 24$ tuntia, oireiden lievittymiseen kuluneen ajan mediaani (95 %:n luottamusväli) oli baloksaviirimarboksiilia saaneilla 68,6 (62,4; 78,8) tuntia ja lumelääkettä saaneilla 99,1 (79,1; 112,6) tuntia. Potilailla, joilla oli ollut oireita $> 24 - \leq 48$ tuntia, oireiden lievittymiseen kuluneen ajan mediaani (95 %:n luottamusväli) oli baloksaviirimarboksiilia saaneilla 79,4 (67,9; 96,3) tuntia ja lumelääkettä saaneilla 106,7 (92,7; 125,4) tuntia.

Potilailla, joilla oli A(H3)-virustyyppin infektio, influenssaoireiden lievittymiseen kuluneen ajan mediaani oli baloksaviirimarboksiiliryhmässä lyhyempi kuin lumeryhmässä, mutta ei lyhyempi kuin oseltamiviiriryhmässä (ks. taulukko 6). B-tyyppin virusinfektiota sairastavien potilaiden alaryhmässä influenssaoireiden lievittymiseen kuluneen ajan mediaani oli baloksaviirimarboksiiliryhmässä lyhyempi kuin lume- ja oseltamiviiriryhmässä (ks. taulukko 6).

Taulukko 6. Oireiden lievittymiseen kulunut aika influenssaviruksen alatyypeittäin, ITTI-potilasjoukko

Aika oireiden lievittymiseen (tuntia) Mediaani (95 %:n luottamusväli)			
Virus	Baloksaviirimarboksiili	Lumelääke	Oseltamiviiri
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

Kuumeen häviämiseen kuluneen ajan mediaani oli baloksaviirimarboksiiliryhmässä 30,8 tuntia (95 %:n luottamusväli: 28,2; 35,4) verrattuna 50,7 tuntiin (95 %:n luottamusväli: 44,6; 58,8) lumeryhmässä. Baloksaviirimarboksiiliryhmän ja oseltamiviiriryhmän välillä ei havaittu selkeitä eroja.

Influenssaan liittyvien komplikaatioiden (kuolema, sairaalahoito, sinuiitti, välikorvatulehdus, keuhkoputkitulehdus ja/tai keuhkokuume) kokonaisilmaantuvuus oli baloksaviirimarboksiiliryhmässä 2,8 % (11/388 potilasta) verrattuna 10,4 %:iin (40/386 potilasta) lumeryhmässä. Influenssaan liittyvien komplikaatioiden pienempi kokonaisilmaantuvuus baloksaviirimarboksiiliryhmässä lumeryhmään verrattuna johtui pääasiassa keuhkoputkitulehduksen (baloksaviirimarboksiili 1,8 % vs lumelääke 6,0 %) ja sinuiitin (baloksaviirimarboksiili 0,3 % vs lumelääke 2,1 %) pienemmästä ilmaantuvuudesta.

Pediatriset potilaat (1- – < 12-vuotiaat)

Ministone-2 (CP40563) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vaikuttavalla aineella kontrolloitu monikeskustutkimus. Tutkimuksen asetelmana oli arvioida rakeina suun kautta oraalisuspensiota varten otetun baloksaviirimarboksiilikerta-annoksen turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa oseltamiviiriin verrattuna muutoin terveillä pediatriisilla potilailla (iältään 1- – < 12-vuotiailla), joilla oli influenssan kaltaisia oireita.

Yhteensä 173 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan 5 päivän ajan suun kautta painon mukainen kerta-annos baloksaviirimarboksiilia (< 20 kg:n painoiset potilaat 2 mg/kg tai ≥ 20 kg:n painoiset potilaat 40 mg) tai oseltamiviiriä (painon mukainen annos). Potilaille voitiin antaa

tarvittaessa parasetamolia. Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joilla oli komplikaatioiden kehittymiselle altistavia isäntätekiöitä (14 % [25/173]). Tässä tutkimuksessa pääasiallinen influenssaviruskanta oli A(H3)-alatyypin. Ensisijainen tavoite oli verrata baloksaviirimarboksiilikerta-annoksen turvallisuutta viitenä päivänä kaksi kertaa päivässä annettuun oseltamiviiriin. Toissijainen tavoite oli verrata baloksaviirimarboksiilin ja oseltamiviirin tehoa keskenään tehoa koskevien päätetapahtumien perusteella. Tällainen päätetapahtuma oli mm. influenssan oireiden ja löydösten lieventymiseen kulunut aika (influenssan oireita ja löydöksiä olivat yskä ja nenäoireet, terveyden ja aktiivisuuden normalisoitumiseen kulunut aika sekä kuumeen kesto-aika).

Influenssan oireiden ja löydösten lieventymiseen kulunut aika oli verrannollinen baloksaviirimarboksiiliryhmässä (mediaani 138,1 tuntia [95 %:n luottamusväli: 116,6; 163,2]) ja oseltamiviiriryhmässä (mediaani 150 tuntia [95 %:n luottamusväli: 115,0; 165,7]), ks. taulukko 7.

Taulukko 7. Influenssan oireiden ja löydösten lieventymiseen kulunut aika, ITTI-potilasjoukko

Oireiden lieventymiseen kulunut aika (mediaani [tuntia])	
Baloksaviirimarboksiili (95 %:n luottamusväli) N = 80	Oseltamiviiri (95 %:n luottamusväli) N = 43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Kuumeen kestoajan mediaani oli verrannollinen baloksaviirimarboksiiliryhmässä (41,2 tuntia [95 %:n luottamusväli: 24,5; 45,7]) ja oseltamiviiriryhmässä (46,8 tuntia [95 %:n luottamusväli: 30,0; 53,5]).

Influenssaan liittyvien komplikaatioiden (kuolema, sairaalahoito, keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, sinuiitti, välikorvatulehdus, aivotulehdus/enkefalopatia, kuumeouristukset, lihastulehdus) kokonaisilmaantuvuus oli baloksaviirimarboksiiliryhmässä 7,4 % (6 potilaalla 81:stä) ja oseltamiviiriryhmässä 7 % (3 potilaalla 43:sta). Välikorvatulehduksen ilmaantuvuus oli baloksaviirimarboksiiliryhmässä 3,7 % (3 potilaalla 81:stä) ja oseltamiviiriryhmässä 4,7 % (2 potilaalla 43:sta). Sinuiittia, keuhkokuumetta ja keuhkoputkitulehduksista esiintyi kutakin yhdellä potilaalla baloksaviirimarboksiiliryhmässä, ja kuumeouristuksia esiintyi yhdellä potilaalla oseltamiviiriryhmässä.

Influenssa-altistuksen jälkeinen estohoito

Tutkimus 1719T0834 oli vaiheen 3, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus. Tutkimus tehtiin Japanissa 749 tutkittavalla suun kautta tabletteina tai rakeina oraalisen suspensiota varten otetun baloksaviirimarboksiilikerta-annoksen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi lumelääkkeeseen verrattuna influenssa-altistuksen jälkeisessä estohoidossa. Tutkittavat olivat samassa taloudessa asuvien, influenssainfektiota saaneiden indeksipotilaiden kontakteja.

607 iältään > 12-vuotiaasta tutkittavaa ja 142 iältään 1- – < 12-vuotiaasta tutkittavaa sai joko baloksaviirimarboksiilia painon mukaan, kuten hoitoa koskeneissa tutkimuksissa, tai lumelääkettä. Valtaosa tutkittavista (73,0 %) tuli tutkimukseen mukaan 24 tunnin kuluessa indeksipotilasryhmän oireiden alkamisesta. Indeksipotilaiden pääasiallisia influenssaviruskantoja olivat A(H3)-alatyypin (48,6 %) ja A(H1N1)pdm-alatyypin (47,5 %), ja näiden jälkeen yleisin oli influenssa B -virus (0,7 %).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden samassa taloudessa asuvien tutkittavien osuus, joilla oli influenssavirusinfektio ja joilla oli kuumetta ja vähintään yksi hengitystieoire päivien 1–10 aikana.

Laboratoriomäärityksellä varmistettua kliinistä influenssaa sairastavien tutkittavien osuus väheni tilastollisesti merkitsevästi lumeryhmän 13,6 %:sta baloksaviirimarboksiiliryhmän 1,9 %:iin (ks. taulukko 8).

Taulukko 8. Niiden tutkittavien osuus, joilla oli todettu influenssavirus sekä kuumetta ja vähintään yksi hengitystieoire (baloksaviiri vs lumelääke)

Niiden tutkittavien osuus, joilla oli todettu influenssavirus sekä kuumetta ja vähintään yksi hengitystieoire (%) (mITT [*] -potilasjoukko)			
Baloksaviirimarboksiili (95 %:n luottamusväli)	Lumelääke (95 %:n luottamusväli)	Korjattu riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
N = 374 1,9 (0,8; 3,8)	N = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Niiden ≥ 12-vuotiaiden tutkittavien osuus, joilla oli todettu influenssavirus sekä kuumetta ja vähintään yksi hengitystieoire (%)			
N = 303 1,3 (0,4; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Niiden 1- – < 12-vuotiaiden tutkittavien osuus, joilla oli todettu influenssavirus sekä kuumetta ja vähintään yksi hengitystieoire (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: modifioitu hoitoaikeen mukainen (modified intention-to-treat). mITT-potilasjoukossa olivat mukana kaikki satunnaistetut tutkittavat, jotka saivat tutkimuslääkettä ja joista oli influenssainfektion saaneiden indeksipotilaiden kanssa samassa taloudessa asuvista henkilöistä saatavilla tehoa koskevia tietoja lähtötilanteen jälkeen. mITT-potilasjoukko analysoitiin satunnaistettuna.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Xofluza-valmisteen käytöstä influenssan hoidossa ja influenssan estohoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu baloksaviirimarboksiili muuntuu tehokkaasti vaikuttavaksi metaboliitiksi baloksaviiriksi. Baloksaviirimarboksiilin pitoisuus plasmassa on hyvin pieni tai alle määrittämissä (< 0,100 ng/ml).

Suun kautta otetun 80 mg:n baloksaviirimarboksiilikerta-annoksen jälkeen aika huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa (T_{max}) on paastotilassa noin 4 tuntia. Suun kautta otetun baloksaviirimarboksiiliannoksen jälkeistä baloksaviirin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty.

Ruoan vaikutus

Ruoan vaikutusta selvittäneessä tutkimuksessa baloksaviirimarboksiilia annettiin terveille vapaaehtoisille paastotilassa ja aterian yhteydessä (noin 400–500 kcal, joista 150 kcal peräisin rasvasta), ja se osoitti, että ruokailun jälkeen baloksaviirin C_{max} -arvo oli 48 % pienempi ja AUC-arvo oli 36 % pienempi. T_{max} -arvo ei muuttunut ruokailun yhteydessä. Kliinisissä tutkimuksissa tehossa ei ollut kliinisesti oleellisia eroja, kun baloksaviiri otettiin ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Jakautuminen

In vitro -tutkimuksessa baloksaviirin sitoutumisaste ihmisen seerumin proteiineihin, pääasiassa albumiiniin, oli 92,9–93,9 %. Suun kautta otetun baloksaviirimarboksiilikerta-annoksen jälkeen baloksaviirin näennäinen jakautumistilavuus terminaalisen eliminaatiovaiheen aikana (V_z/F) oli valkoihoisilla tutkittavilla noin 1 180 litraa ja japanilaisilla tutkittavilla noin 647 litraa.

Biotransformaatio

Baloksaviiri metaboloituu pääasiassa UGT1A3:n välityksellä, jolloin muodostuu glukuronidia; CYP3A4 osallistuu tähän vähemmässä määrin, jolloin muodostuu sulfoksidia.

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimukset

Lääkkeiden *in vitro*- ja *in vivo*-yhteisvaikutustutkimusten perusteella baloksaviirimarboksiili ja baloksaviiri eivät oletettavasti estä CYP- tai UGT-ryhmien isotsyymejä eivätkä aiheuta oleellista CYP-entsyymien induktiota.

Kuljettajaproteiineilla tehtyjen *in vitro*-tutkimusten ja lääkkeiden *in vivo*-yhteisvaikutustutkimusten perusteella baloksaviirimarboksiiliin tai baloksaviirin ja sellaisten lääkkeiden välillä, jotka ovat OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OCT2-, OAT1-, OAT3-, MATE1- tai MATE2K-kuljettajaproteiinien substraatteja, ei oletettavasti esiinny oleellisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Erittyminen

Suun kautta otetun 40 mg:n [¹⁴C]-merkityn baloksaviirimarboksiilikerta-annoksen jälkeen ulosteisiin erittyneen kokonaisradioaktiivisuuden osuus oli 80,1 % annetusta annoksesta, ja virtsaan erittynyt osuus oli 14,7 % (otetusta annoksesta 3,3 % erittyi baloksaviirina virtsaan ja 48,7 % erittyi baloksaviirina ulosteisiin).

Eliminaatio

Suun kautta otetun baloksaviirimarboksiilikerta-annoksen jälkeen baloksaviirin terminaalisen eliminaation laskennallinen puoliintumisaika ($t_{1/2,z}$) on valkoihoisilla aikuisilla tutkittavilla 79,1 tuntia, valkoihoisilla nuorilla tutkittavilla 50,3 tuntia ja valkoihoisilla pediatriisilla tutkittavilla 29,4 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suun kautta otetun baloksaviirimarboksiilikerta-annoksen jälkeen baloksaviirin farmakokinetiikka on lineaarinen annosvälillä 6–80 mg.

Erityiset potilasryhmät

Paino

Paino on populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella baloksaviirin farmakokinetiikan merkittävä kovariaatti. Baloksaviirimarboksiiliin annossuosituksot perustuvat painoon sekä aikuisilla että pediatriisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei todettu, että sukupuolella olisi kliinisesti merkittävää vaikutusta baloksaviirin farmakokinetiikkaan. Annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

Etninen tausta

Etninen tausta on populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella painon lisäksi baloksaviirin oraalisen puhdistuman (CL/F) kovariaatti. Baloksaviirimarboksiiliannosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa etnisen taustan perusteella.

Ikä

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin baloksaviirin pitoisuutta plasmassa koskevien tietojen perusteella, jotka oli saatu iältään 1–64-vuotiailla tutkittavilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista. Analyysissa ei todettu, että ikä olisi baloksaviirin farmakokinetiikan oleellinen kovariaatti.

Pediatriset potilaat

Iältään 1- – < 12-vuotiaista potilaista kerätyt baloksaviiria koskevat farmakokineettiset tiedot osoittavat, että baloksaviirialtistus on painonmukaisella annostuksella (20 kg:aan saakka 2 mg/kg ja ≥ 20 kg:n painoisilla 40 mg) samankaltainen kaikissa pediatrien potilaiden painoluokissa; altistus oli lisäksi samankaltainen aikuisilla ja nuorilla, jotka saavat 40 mg:n annoksen baloksaviirimarboksiilia. Baloksaviirin farmakokinetiikkaa alle 1 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla ei ole varmistettu.

Iäkkäät

Farmakokineettiset tiedot 181:stä iältään ≥ 65 -vuotiaasta potilaasta osoittavat, että altistus baloksaviirille plasmassa oli samankaltainen kuin ≥ 12 –64-vuotiailla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Baloksaviirin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A ja B) sairastavien potilaiden ja niiden terveiden verrokkien välillä, joiden maksan toiminta oli normaali.

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta baloksaviirimarboksiilin tai baloksaviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Munuaisten vajaatoiminta ei oletettavasti muuta baloksaviirimarboksiilin tai baloksaviirin eliminaatiota.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, akuutin ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla havaittiin protrombiiniajan ja aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan pitenemistä altistuksilla, jotka olivat AUC_{0-24hr} -arvon perusteella vähintään samansuuruisia kuin ihmisen altistus, kun rotat olivat spesifisissä koeolosuhteissa eli paastotilassa ja kun ruoka joko autoklavoitiin tai säteilytettiin, mistä aiheutui K-vitamiinin vähyys-/puutostila. Näitä vaikutuksia ei havaittu apinoilla tehdyissä enintään 4 viikkoa kestäneissä kokeissa suurimmalla tutkitulla annoksella, joka vastasi AUC_{0-24hr} -arvon perusteella kahdeksankertaista altistusta ihmisen altistukseen verrattuna. Näillä katsotaan olevan vain vähän kliinistä merkitystä.

Baloksaviirimarboksiililla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Aihiolääkettä baloksaviirimarboksiilia ja sen aktiivista muotoa baloksaviiria ei katsottu genotoksisiksi, sillä ne olivat negatiivisia bakteerien käänteismutaatiotesteissä ja nisäkässoluviljelmillä tehdyissä mikrotumatesteissä, ja koska baloksaviirimarboksiili oli negatiivinen jyrksijöiden mikrotumatestissä *in vivo*.

Baloksaviirimarboksiili ei vaikuttanut hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin suun kautta uros- ja naarasrotille annoksina, joista saatava altistus on AUC_{0-24hr} -arvon perusteella viisinkertainen ihmisen altistukseen nähden.

Baloksaviirimarboksiili ei aiheuttanut rotille tai kaniineille epämuodostumia.

Suun kautta otetulla baloksaviirimarboksiililla tehdyssä alkion ja sikiön kehitystä koskeneessa tutkimuksessa rotille gestatiopäivinä 6–17 päivittäin annetuista annoksista ei havaittu merkkejä emoon tai sikiöön kohdistuneesta toksisuudesta suurimmillakaan tutkituilla annoksilla, joista saatava altistus on AUC_{0-24hr} -arvon perusteella viisinkertainen ihmisen altistukseen nähden.

Kaniineilla annostus, josta saatava altistus on ihmiselle suositeltujen suurimpien annosten AUC_{0-24hr} -arvon perusteella 14-kertainen ihmisen altistukseen nähden, aiheutti emolle toksisuutta, joka johti keskenmenoihin ja lisäsi sikiöillä merkittävästi luuston poikkeavuuksien (kaulakylkiluu) ilmaantuvuutta. Tällaiset luuston poikkeavuudet hävisivät viereisten kaulanikamien kasvun aikana. Annos, josta saatava altistus on AUC_{0-24hr} -arvon perusteella kuusinkertainen ihmisen altistukseen nähden, ei aiheuttanut kaniineille haittavaikutuksia.

Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalitutkimuksessa emoilla ja poikasilla ei todettu lääkkeeseen liittyviä haittavaikutuksia suurimmallakaan tutkitulla annoksella, josta saatava altistus on AUC_{0-24hr} -arvon perusteella viisinkertainen ihmisen altistukseen nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kolloidinen piidioksidi (E551)
Hypromelloosi (E464)
Maltitoli (E965)
Mannitoli (E421)
Povidoni (K25) (E1201)
Natriumkloridi
Mansikka-aromi (sisältää propyleeniglykolia)
Sukraloosi (E955)
Talkki (E553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

Käytettävä 10 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Ennen käyttökuntoon saattamista: Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä pullo tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Käyttökuntoon saatettuna: Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ruskea lasipullo, jossa avaamattomuuden osoittava kierteillä varustettu turvakorkki.

Yksi kartonkikotelo sisältää 1 pullon, 1 pulloon kiinni painettavan sovittimen, 1 mittamukin, 3 ml:n mittaruiskun, jossa oranssinvärinen mäntä, ja 10 ml:n mittaruiskun, jossa läpinäkyvä mäntä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pulloa ei saa ravistaa.

Vältä valmisteen pääsyä kosketuksiin ihon kanssa.

Terveydenhuollon ammattilaisen on suositeltavaa saattaa Xofluza- rakeet oraalisuspensiota varten käyttökuntoon ennen valmisteen toimittamista potilaille. Potilas tai potilasta hoitava henkilö voi myös tarvittaessa saattaa oraalisuspension käyttökuntoon.

Jos potilas tai potilasta hoitava henkilö saattaa oraalisuspension käyttökuntoon, häntä on kehoitettava lukemaan käyttöohjeet ennen valmisteen sekoittamista ja antoa.

Xofluza- rakeet oraalisuspensiota varten pitää ottaa heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen tai 10 tunnin kuluessa siitä. Jos suspensiota ei käytetä 10 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta, hävitä se.

Oraalisuspension sekoittaminen

- 1 Naputtele pullon pohjaa varovasti, jotta rakeet irtoavat siitä.
- 2 Lisää Xofluza-rakeisiin 20 ml:n mitattu määrä juomavettä.
- 3 Pyörittele suspensiota varovasti sen varmistamiseksi, että rakeet suspendoituvat tasaisesti.
- 4 Pulloa ei saa ravistaa.
- 5 Kirjoita pullon etikettiin ”Hävitettävä viimeistään” -ajankohta (10 tuntia käyttökuntoon saattamisen jälkeen).
- 6 Merkitse painoon perustuva (taulukko 1) ruiskuun vedettävä oraalisuspensiotilavuus (2 mg/ml).

Käyttökuntoon saatettu valmiste on harmahtavan valkoinen, valkoinen tai vaaleankeltainen samea suspensio.

Katso tarkat ohjeet Xofluza- rakeiden oraalisuspensiota varten sekoittamiseen ja antamiseen kartonkipakkaukseen sisältyvistä käyttöohjeista.

Tarkista enteraalisen ruokintaletkun koko ja mitat valmistajan ohjeista.

Annettaessa suspensio enteraalisen ruokintaletkun kautta vedä suspensio enteraaliseen ruiskuun. Huuhtelee 1 ml:lla vettä ennen enteraalista antoa ja sen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1500/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. tammikuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xofluza 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
baloksaviirimarboksiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg baloksaviirimarboksiilia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

2 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta
Ota molemmat tabletit kerta-annoksena

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1500/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Xofluza 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xofluza 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
baloksaviirimarboksiili

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Roche Registration GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xofluza 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
baloksaviirimarboksiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg baloksaviirimarboksiilia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

2 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta
Ota molemmat tabletit kerta-annoksena

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1500/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Xofluza 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xofluza 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
baloksaviirimarboksiili

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Roche Registration GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xofluza 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
baloksaviirimarboksiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg baloksaviirimarboksiilia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1500/004

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Xofluza 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xofluza 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
baloksaviirimarboksiili

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Roche Registration GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xofluza 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
baloksaviirimarboksiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg baloksaviirimarboksiilia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1500/003

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Xofluza 80 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xofluza 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
baloksaviirimarboksiili

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Roche Registration GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xofluza 2 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten
baloksaviirimarboksiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 pullo sisältää 40 mg baloksaviirimarboksiilia.
Yksi ml oraalisuspensiota sisältää 2 mg baloksaviirimarboksiilia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriumia ja maltitolia (E965)
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet oraalisuspensiota varten

1 pullo

Sisältää myös: 1 mittamuki, 1 pulloon kiinni painettava sovitin, 2 mittaruiskua (3 ml ja 10 ml).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Käyttökuntoon saatettuna suun kautta tai enteraalisesti

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vältä valmisteen pääsyä kosketuksiin ihon kanssa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä pullo tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Käyttökuntoon saatettuna: Ei saa ravistaa. Säilytä alle 30 °C ja käytä 10 tunnin kuluessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Jos suspensiota ei käytetä 10 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta, hävitä se.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1500/005

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

xofluza 2 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xofluza 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
baloksaviirimarboksiili

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Roche Registration GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
PULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xofluza 2 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten
baloksaviirimarboksiili

2. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Käyttökuntoon saatettuna suun kautta ja enteraalisesti.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Hävitä viimeistään (hh.mm)

4. ERÄNUMERO

Batch

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Sisältää 40 mg baloksaviirimarboksiilia

6. MUUTA

Pidä pullo tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.
Käyttökuntoon saatettuna: Ei saa ravistaa. Säilytä alle 30 °C ja käytä 10 tunnin kuluessa.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Xofluza 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Xofluza 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

baloksaviirimarboksiili

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xofluza on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xofluza-valmistetta
3. Miten Xofluza-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xofluza-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xofluza on ja mihin sitä käytetään

Mitä Xofluza on

Xofluza sisältää baloksaviirimarboksiilia, joka on cap-riippuvaiseksi endonukleaasin estäjäksi kutsuttu viruslääke.

Xofluza-valmistetta käytetään influenssan hoitoon ja estohoitoon. Tämä lääke estää influenssavirusta leviämästä elimistössä ja lyhentää oireista toipumiseen tarvittavaa aikaa.

Mihin Xofluza-valmistetta käytetään

- Xofluza-valmistetta käytetään influenssan hoitoon vähintään 1-vuotiaille potilaille, joilla on ollut influenssan oireita alle 48 tunnin ajan.
- Xofluza-valmistetta käytetään influenssan estohoitoon vähintään 1-vuotiaille henkilöille, jotka ovat olleet läheisesti tekemisissä influenssaa sairastavan tai sitä sairastavaksi epäillyn henkilön kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xofluza-valmistetta

Älä ota Xofluza-valmistetta

- jos olet allerginen baloksaviirimarboksiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Xofluza-valmistetta.

Imeväisikäiset ja lapset

Älä anna tätä lääkettä alle 1-vuotiaille lapsille, koska Xofluza-valmisteen vaikutuksia tähän ikäryhmään ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Xofluza

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Älä ota Xofluza-valmistetta

- ulostuslääkkeiden (laksatiivien), haponestolääkkeiden (antasidien) tai suun kautta otettavien rautaa, sinkkiä, seleeniä, kalsiumia tai magnesiumia sisältävien ravintolisien kanssa.

Mainitut lääkkeet voivat heikentää Xofluza-valmisteen tehoa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, varmuuden vuoksi on suositeltavaa välttää Xofluza-valmisteen käyttöä. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Xofluza ei todennäköisesti vaikuta kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

Xofluza sisältää laktoosia

Xofluza sisältää laktoosia (eräänlaista sokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Xofluza sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 23 mg natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Xofluza-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Milloin Xofluza-valmistetta otetaan

Influenssan hoitoon Xofluza otetaan kerta-annoksena 48 tunnin kuluessa mahdollisimman pian influenssaoireiden alkamisesta.

Influenssan estohoitoon Xofluza otetaan kerta-annoksena 48 tunnin kuluessa mahdollisimman pian tartunnan saaneelle henkilölle altistumisen jälkeen.

Kuinka paljon Xofluza-valmistetta otetaan

Xofluza-annos määräytyy painosi mukaan. Lääkäri tai apteekkihenkilökunta kertoo, miten suuri annos sinun pitää ottaa.

Painosi	Xofluza-annos
< 20 kg	Ks. Xofluza- rakeiden oraaliliuosta varten pakkausseloste.
≥ 20 kg – < 80 kg	40 mg:n kerta-annos, joka otetaan - 2 x 20 mg:n tabletin annoksena
80 kg tai enemmän	80 mg:n kerta-annos, joka otetaan - 2 x 40 mg:n tabletin annoksena

Xofluza voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Ota tabletit aina veden kanssa.

Jos otat enemmän Xofluza-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat tätä lääkettä vahingossa enemmän kuin sinun pitäisi, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Jos unohdat ottaa Xofluza-valmistetta

Jos unohdat ottaa osan annoksesta tai koko annoksen, ota se mahdollisimman pian.

Influenssan hoitoon Xofluza pitää ottaa 48 tunnin kuluessa influenssaoireiden alkamisesta.

Influenssan estohoitoon Xofluza pitää ottaa 48 tunnin kuluessa lähikontaktista influenssaa sairastavan tai influenssaa sairastavaksi epäillyn henkilön kanssa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Aikuiset, nuoret ja lapset

Jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, hakeudu viipymättä lääkärin vastaanotolle:

- vaikea allerginen reaktio (anafylaksia), jonka oireita ovat mm. kasvojen tai ihon turpoaminen, kutisevat ihottumat, matala verenpaine ja hengitysvaikeudet.

Näistä haittavaikutuksista saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin.

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Seuraava haittavaikutus on **melko harvinainen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- kutiseva ihottuma.

Lapset (1- – < 12-vuotiaat)

Seuraavat haittavaikutukset ovat **yleisiä** (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- ripuli, ihottuma ja oksentelu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xofluza-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xofluza sisältää

- Vaikuttava aine on baloksaviirimarboksiili.
- Yksi 20 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg baloksaviirimarboksiilia. Yksi 40 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg baloksaviirimarboksiilia.
- Muut aineet ovat tablettiytimessä laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 Xofluza sisältää laktoosia), kroscarmelloosinatrium ([E468] [ks. kohta 2 Xofluza sisältää natriumia]), povidoni (K25) (E1201), mikrokiteinen selluloosa (E460), natriumstearyylifumaraatti ja kalvopäällysteessä hypromelloosi (E464), talkki (E553b) ja titaanidioksidi (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Xofluza 20 mg tabletit ovat valkoisia tai vaaleankeltaisia, pitkänomaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä "☉ 772" ja vastakkaisella puolella "20".

Xofluza 20 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana 2 tabletin läpipainopakkauksina.

Xofluza 40 mg tabletit ovat valkoisia tai vaaleankeltaisia, pitkänomaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä "BXM40".

Xofluza 40 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana 2 tabletin läpipainopakkauksina.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi
Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Xofluza 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

Xofluza 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

baloksaviirimarboksiili

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xofluza on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xofluza-valmistetta
3. Miten Xofluza-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xofluza-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xofluza on ja mihin sitä käytetään

Mitä Xofluza on

Xofluza sisältää baloksaviirimarboksiilia, joka on cap-riippuvaiseksi endonukleaasin estäjäksi kutsuttu viruslääke.

Xofluza-valmistetta käytetään influenssan hoitoon ja estohoitoon. Tämä lääke estää influenssavirusta leviämistä elimistössä ja lyhentää oireista toipumiseen tarvittavaa aikaa.

Mihin Xofluza-valmistetta käytetään

- Xofluza-valmistetta käytetään influenssan hoitoon vähintään 1-vuotiaille potilaille, joilla on ollut influenssan oireita alle 48 tunnin ajan.
- Xofluza-valmistetta käytetään influenssan estohoitoon vähintään 1-vuotiaille henkilöille, jotka ovat olleet läheisesti tekemisissä influenssaa sairastavan tai sitä sairastavaksi epäillyn henkilön kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xofluza-valmistetta

Älä ota Xofluza-valmistetta

- jos olet allerginen baloksaviirimarboksiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Xofluza-valmistetta.

Imeväisikäiset ja lapset

Älä anna tätä lääkettä alle 1-vuotiaille lapsille, koska Xofluza-valmisteen vaikutuksia tähän ikäryhmään ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Xofluza

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Älä ota Xofluza-valmistetta

- ulostuslääkkeiden (laksatiivien), haponestolääkkeiden (antasidien) tai suun kautta otettavien rautaa, sinkkiä, seleeniä, kalsiumia tai magnesiumia sisältävien ravintolisien kanssa.

Mainitut lääkkeet voivat heikentää Xofluza-valmisteen tehoa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, varmuuden vuoksi on suositeltavaa välttää Xofluza-valmisteen käyttöä. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Xofluza ei todennäköisesti vaikuta kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

Xofluza sisältää laktoosia

Xofluza sisältää laktoosia (eräänlaista sokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Xofluza sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 23 mg natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Xofluza-valmistettä otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Milloin Xofluza-valmistettä otetaan

Influenssan hoitoon Xofluza otetaan kerta-annoksena 48 tunnin kuluessa mahdollisimman pian influenssa-oireiden alkamisesta.

Influenssan estohoitoon Xofluza otetaan kerta-annoksena 48 tunnin kuluessa mahdollisimman pian tartunnan saaneelle henkilölle altistumisen jälkeen.

Kuinka paljon Xofluza-valmistetta otetaan

Xofluza-annos määräytyy painosi mukaan. Lääkäri tai apteekkihenkilökunta kertoo, miten suuri annos sinun pitää ottaa.

Painosi	Xofluza-annos
< 20 kg	Ks. Xofluza- rakeiden oraaliliuosta varten pakkausseloste.
≥ 20 kg – < 80 kg	40 mg:n kerta-annos, joka otetaan - 1 x 40 mg:n tabletin annoksena
80 kg tai enemmän	80 mg:n kerta-annos, joka otetaan - 1 x 80 mg:n tabletin annoksena

Xofluza voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Ota tabletit aina veden kanssa.

Jos otat enemmän Xofluza-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat tätä lääkettä vahingossa enemmän kuin sinun pitäisi, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Jos unohdat ottaa Xofluza-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se mahdollisimman pian.

Influenssan hoitoon Xofluza pitää ottaa 48 tunnin kuluessa influenssaoireiden alkamisesta.

Influenssan estohoitoon Xofluza pitää ottaa 48 tunnin kuluessa lähikontaktista influenssaa sairastavan tai influenssaa sairastavaksi epäillyn henkilön kanssa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Aikuiset, nuoret ja lapset

Jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, hakeudu viipymättä lääkärin vastaanotolle:

- vaikea allerginen reaktio (anafylaksia), jonka oireita ovat mm. kasvojen tai ihon turpoaminen, kutisevat ihottumat, matala verenpaine ja hengitysvaikeudet.

Näistä haittavaikutuksista saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin.

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Seuraava haittavaikutus on **melko harvinainen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- kutiseva ihottuma.

Lapset (1- – < 12-vuotiaat)

Seuraavat haittavaikutukset ovat **yleisiä** (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- ripuli, ihottuma ja oksentelu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista

myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xofluza-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xofluza sisältää

- Vaikuttava aine on baloksaviirimarboksiili.
- Yksi 40 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg baloksaviirimarboksiilia. Yksi 80 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg baloksaviirimarboksiilia.
- Muut aineet ovat tablettiytimessä laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 Xofluza sisältää laktoosia), kroskarmelloosinatrium ([E468] [ks. kohta 2 Xofluza sisältää natriumia]), povidoni (K25) (E1201), mikrokiteinen selluloosa (E460), natriumstearyylifumaraatti ja kalvopäällysteessä hypromelloosi (E464), talkki (E553b) ja titaanidioksidi (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Xofluza 40 mg tabletit ovat valkoisia tai vaaleankeltaisia, pitkänomaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”BXM40”.

Xofluza 40 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana 1 tabletin läpipainopakkauksina.

Xofluza 80 mg tabletit ovat valkoisia tai vaaleankeltaisia, pitkänomaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”BXM80”.

Xofluza 80 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana 1 tabletin läpipainopakkauksina.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88.

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Xofluza 2 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten baloksaviirimarboksiili

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Tämän pakkausselosteen tiedot on tarkoitettu sinulle tai potilasta hoitavalle henkilölle, mutta käytämme tässä sinä-puhuttelumuotoa.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xofluza on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xofluza-valmistetta
3. Miten Xofluza-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xofluza-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xofluza on ja mihin sitä käytetään

Mitä Xofluza on

Xofluza sisältää baloksaviirimarboksiilia, joka on cap-riippuvaiseksi endonukleaasin estäjäksi kutsuttu viruslääke.

Xofluza-valmistetta käytetään influenssan hoitoon ja estohoitoon. Tämä lääke estää influenssavirusta leviämästä elimistössä ja lyhentää oireista toipumiseen tarvittavaa aikaa.

Mihin Xofluza-valmistetta käytetään

- Xofluza-valmistetta käytetään influenssan hoitoon vähintään 1-vuotiaille potilaille, joilla on ollut influenssan oireita alle 48 tunnin ajan.
- Xofluza-valmistetta käytetään influenssan estohoitoon vähintään 1-vuotiaille henkilöille, jotka ovat olleet läheisesti tekemisissä influenssaa sairastavan tai sitä sairastavaksi epäillyn henkilön kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xofluza-valmistetta

Älä ota Xofluza-valmistetta

- jos olet allerginen baloksaviirimarboksiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Xofluza-valmistetta.

Imeväisikäiset ja lapset

Älä anna tätä lääkettä alle 1-vuotiaille lapsille, koska Xofluza-valmisteen vaikutuksia tähän ikäryhmään ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Xofluza

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Älä ota Xofluza-valmistetta

- ulostuslääkkeiden (laksatiivien), haponestolääkkeiden (antasidien) tai suun kautta otettavien rautaa, sinkkiä, seleeniä, kalsiumia tai magnesiumia sisältävien ravintolisien kanssa. Mainitut lääkkeet voivat heikentää Xofluza-valmisteen tehoa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, varmuuden vuoksi on suositeltavaa välttää Xofluza-valmisteen käyttöä. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Xofluza ei todennäköisesti vaikuta kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

Xofluza sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 23,6 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 20 ml oraalisuspensiota. Tämä vastaa 1,2 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta.

Xofluza sisältää maltitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 700 maltitolia per 20 ml oraalisuspensiota. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Xofluza-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Vältä valmisteen pääsyä kosketuksiin ihon kanssa.

Milloin Xofluza-valmistetta otetaan

Influenssan hoitoon Xofluza otetaan kerta-annoksena 48 tunnin kuluessa mahdollisimman pian influenssaoireiden alkamisesta.

Influenssan estohoitoon Xofluza otetaan kerta-annoksena 48 tunnin kuluessa mahdollisimman pian tartunnan saaneelle henkilölle altistumisen jälkeen.

Kuinka paljon Xofluza-valmistetta otetaan

Xofluza-annos määräytyy painosi mukaan. Lääkäri tai apteekkihenkilökunta kertoo, miten suuri annos sinun pitää ottaa.

Painosi	Käyttökuntoon saatetun oraalisuspension tilavuus
< 20 kg	1 ml/kg (painon mukaan)
20 kg – < 80 kg	20 ml (yhdestä pullosta)
80 kg tai enemmän	40 ml (kahdesta pullosta)

Xofluza voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa (eli joko tyhjiin mahaan tai syömisen jälkeen). Rakeita oraalisuspensiota varten ja lopullista oraalisuspensiota ei saa sekoittaa ruokaan. Terveystieteiden ammattilainen tai käyttäjä on vastuussa lääkkeen suosituksesta poikkeavasta sekoittamisesta ruokaan.

Xofluza voidaan antaa ruokintaletkun kautta. Noudata Xofluza-valmisteen annossa ruokintaletkun kautta lääkärin ja/tai apteekkihenkilökunnan antamia ohjeita.

Jos otat enemmän Xofluza-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat tätä lääkettä vahingossa enemmän kuin sinun pitäisi, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Jos unohdat ottaa Xofluza-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se mahdollisimman pian. Jos rakeet on jo sekoitettu käyttövalmiiksi, ota annos 10 tunnin kuluessa käyttökuntoon saatetun suspension sekoittamisesta.

Influenssan hoitoon Xofluza pitää ottaa 48 tunnin kuluessa influenssaoireiden alkamisesta.

Influenssan estohoitoon Xofluza pitää ottaa 48 tunnin kuluessa lähikontaktista influenssaa sairastavan tai influenssaa sairastavaksi epäillyn henkilön kanssa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Aikuiset, nuoret ja lapset

Jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, hakeudu viipymättä lääkärin vastaanotolle:

- vaikea allerginen reaktio (anafylaksia), jonka oireita ovat mm. kasvojen tai ihon turpoaminen, kutisevat ihottumat, matala verenpaine ja hengitysvaikeudet.

Näistä haittavaikutuksista saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin.

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Seuraava haittavaikutus on **melko harvinainen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- kutiseva ihottuma.

Lapset (1- – < 12-vuotiaat)

Seuraavat haittavaikutukset ovat **yleisiä** (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- ripuli, ihottuma ja oksentelu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xofluza-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kartonkikotelossa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Ennen käyttökuntoon saattamista: Pidä pullo tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Käyttökuntoon saatettuna: Säilytä alle 30 °C:ssa, ja käytä 10 tunnin kuluessa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xofluza sisältää

- Vaikuttava aine on baloksaviirimarboksiili.
- Yksi pullo rakeita oraalisuspensiota varten sisältää 40 mg baloksaviirimarboksiilia.
- Muut aineet ovat kolloidinen piidioksidi (E551), hypromelloosi (E464), maltitoli ([E965] [ks. kohta 2 Xofluza sisältää maltitolia]), mannitoli (E421), povidoni (K25) (E1201), natriumkloridi (ks. kohta 2 Xofluza sisältää natriumia), mansikka-aromi (sisältää propyleeniglykolia), sukraloosi (E955) ja talkki (E553b).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Xofluza-rakeet ovat valkoisia tai vaaleankeltaisia.
- Xofluza 2 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten ovat ruskeassa pullossa, jossa on avaamattomuuden osoittava kierteillä varustettu turvakorkki ja joka sisältää 40 mg rakeita sekoitettavaksi 20 ml:aan juomavettä.
- Yksi kartonkikotelo sisältää yhden pullon, yhden pulloon kiinni painettavan sovittimen (apuväline käyttökuntoon saatetun Xofluza-oraalisuspension vetämiseksi ruiskuun), yhden mittamukin (20 ml:n juomavesimäärän mittaamiseen), yhden 3 ml:n mittaruiskun ja yhden 10 ml:n mittaruiskun (oikean lääkemäärän annosteluun suuhun). Jokaisessa mittaruiskussa on millilitrojen (ml) merkinnät (ks. kuvat *Käyttöohjeista*).

Lue käyttöohjeista tarkat ohjeet oraalisuspension sekoittamiseen sekä lääkkeen mittaamiseen ja ottamiseen tai antamiseen potilaalle.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 – 2 20382111

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Käyttöohjeet

Xofluza 2 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten

baloksaviirimarboksiili



Lue nämä käyttöohjeet kokonaan ennen kuin sekoitat (saatat käyttökuntoon) Xofluza-valmisteen ja/tai annat sitä potilaalle.

Pyydä lääkäriä ja/tai apteekkihenkilökuntaa näyttämään, miten Xofluza-valmistetta otetaan.

Tämän käyttöohjeen tiedot on tarkoitettu sinulle tai henkilölle, jota hoidat, mutta nämä käyttöohjeet osoitetaan vain ”sinulle”.

Säilytys

- Ennen käyttökuntoon saattamista: Pidä pullo tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.
- Käyttökuntoon saatettuna: Säilytä alle 30 °C:ssa, ja käytä 10 tunnin kuluessa.
- Jos Xofluza on ollut suositeltua lämpimämmässä lämpötilassa, se on hävitettävä (ks. kohta 15).
- Pidä Xofluza aina poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.

Tärkeitä tietoja

- Pese kädet ennen Xofluza-valmisteen käyttöä ja sen jälkeen.
- Jos Xofluza-suspensiota pääse ihollesi tai jollekin pinnalle, pese se vedellä ja saippualla.
- Tarkista ennen käyttöä viimeinen käyttöpäivämäärä sekä se, ettei valmiste ole vioittunut.
- Jos olet saanut Xofluza-valmisteen suspensiona, tarkista sekoitusajankohta, ja käytä suspensio heti tai 10 tunnin kuluessa sekoitusajankohdasta.
- Xofluza voidaan antaa ruokintaletkun kautta. Antaessasi Xofluza-valmistettä ruokintaletkun kautta noudata lääkärin tai apteekkihenkilökunnan ohjeita.
- × Xofluza-valmistettä **ei saa** ravistaa.

Xofluza-annostus

- Xofluza-annostus perustuu potilaan painoon. Katso oikea annostus taulukosta *kohdassa 17*.
 - Jos olet edelleen epävarma, kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.
- Xofluza-oraalisuspensio otetaan yhtenä kerta-annoksena.
- **Anna XOFLUZA heti sekoittamisen jälkeen.**
 - Jos sen käyttö heti ei ole mahdollista, käytä 10 tunnin kuluessa sekoittamisesta.
- Annon jälkeen käyttämättä jäävä osa on hävitettävä.
- × Xofluza-oraalisuspensiota **ei saa** käyttää uudelleen toiselle henkilölle.

VAIHE 1: ENNEN KUIN ALOITAT

Tarkista lääkemuoto



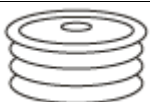
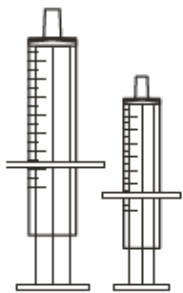
1. Tarkista, onko apteekkihenkilökunta jo sekoittanut Xofluza-oraalisuspension.
2. Tarkista ennen käyttöä viimeinen käyttöpäivämäärä ja onko valmiste vioittunut.

Säilytysolosuhteet

- Rakeet oraalisuspensiota varten (ennen sekoittamista käyttökuntoon veden kanssa):
 - × Pidä pullo tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.
- Käyttökuntoon saatettu oraalisuspensio:
Käytä heti juomaveden käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Jos käyttökuntoon saatetun valmisteen käyttö heti ei ole mahdollista, sitä voidaan säilyttää enintään 10 tuntia (enintään

30 °C). Pidä Xofluza aina poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.

Tarkista pakkauksen sisältö

	1 Xofluza-pullo
	1 mittamuki
	1 pulloon kiinni painettava sovitin
	2 mittaruiskua: 3 ml ja 10 ml

× **Ei saa** käyttää, jos jokin pakkauksen tarvikkeista on kadonnut tai vioittunut.

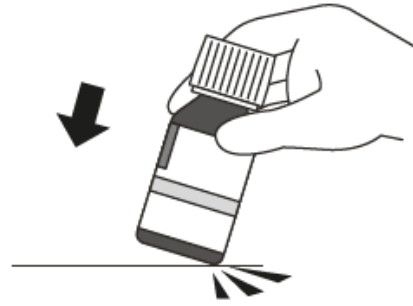
VAIHE 2: XOFLUZA-ORAALISUSPENSION SEKOITTAMINEN

3. Jos apteekkihenkilökunta on sekoittanut lääkkeen ja pullossa on nestettä, jatka lukemista kohdasta VAIHE 3: ANNOSTELU. Muussa tapauksessa jatka lukemista tästä.

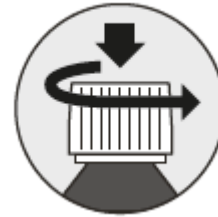
4. Pese kädet ennen Xofluza-valmisteen käyttöä ja sen jälkeen.

Irrota rakeet pullon seinämästä ja avaa pullo

5. Napauta pullon pohjaa varovasti kovaa pintaa vasten, jotta Xofluza-rakeet irtoavat pullon seinämästä.



6. Avaa pullo painamalla korkkia alaspäin ja kiertämällä sitä nuolen osoittamaan suuntaan.
- Jätä korkki kiinni suspension pyörittelämisen ajaksi.



Lisää rakeisiin 20 ml juomavettä

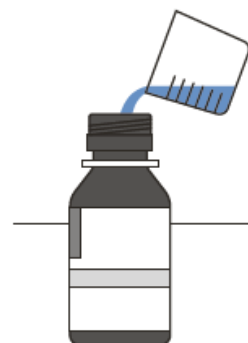
× Vettä **ei saa** lisätä, jos pullossa on suspensiota, jonka apteekkihenkilökunta on jo sekoittanut.

7. Huuhtelee mittamuki (mukana pakkauksessa) ennen käyttöä.
8. Kaada mittamukiin 20 ml huoneenlämpöistä juomavettä. Tarkista, että mukissa on tarkasti 20 ml.



20 ml

9. Kaada vesi pulloon.



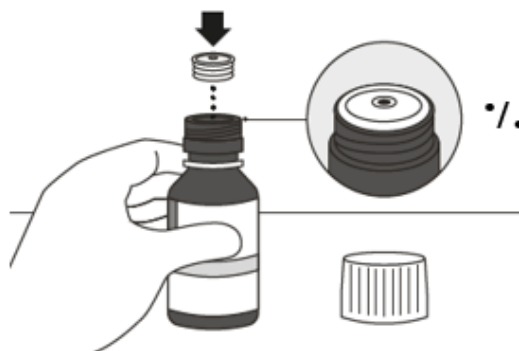
× Xofluza-oraalisuspension sekoittamiseen **ei saa** käyttää muita ruoka-aineita tai nesteitä kuin juomavettä.

Paina sovitin pulloon

10. Pidä pulloa toisella kädellä pöydällä.

11. Työnnä sovitin pullonsuuhun, ja paina sitä alaspäin.

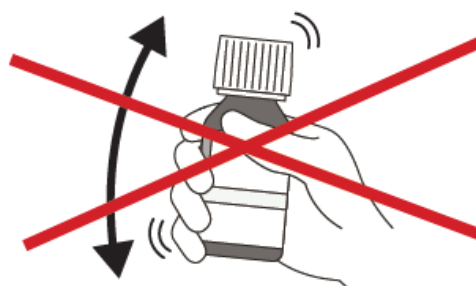
- Sovitin on painettava kokonaan pullonsuun sisään.



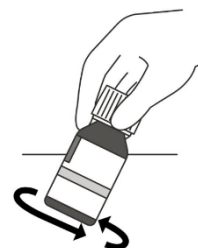
12. Kierrä korkki tiukasti takaisin pulloon kiinni.



Pulloa **ei saa** ravistaa.
Ravistaminen aiheuttaa vaahtoamista ja voi johtaa virheellisen annoksen antamiseen.



13. Tartu pulloon korkista, ja pyörittele pulloa hitaasti pyörivällä liikkeellä 1 minuutin ajan.



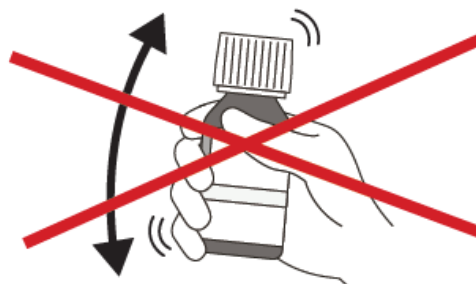
14. Säilytä Xofluza huoneenlämmössä (enintään 30 °C), ja käytä se heti sekoittamisen jälkeen. Jos suspensiota ei ole mahdollista käyttää heti, käytä se 10 tunnin kuluessa sekoittamisesta.

VAIHE 3: XOFLUZA-ORAALISUSPENSION ANNOSTELU

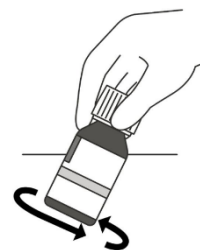
15. Varmista, että Xofluza on säilytetty huoneenlämmössä (enintään 30 °C) ja että se on sekoitettu edellisten 10 tunnin aikana. Muussa tapauksessa älä käytä sitä ja ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.



Pulloa **ei saa** ravistaa.
Ravistaminen aiheuttaa vaahtoamista, mikä saattaa johtaa virheellisen annoksen antamiseen.



16. Tartu pulloa korkista, ja pyörittele pulloa hitaasti pyörivällä liikkeellä 1 minuutin ajan.



Valitse mittaruisku

17. Ota lääkärin tai apteekkihenkilökunnan antama annostilavuus tai valitse painon mukainen annostilavuus (ks. taulukko jäljempänä). Jos et ole varma, mikä tilavuus on otettava, ota yhteyttä lääkäriin/apteekkihenkilökuntaan.

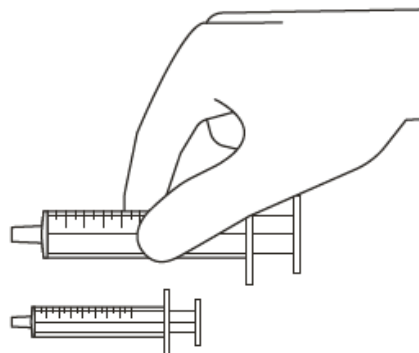
Potilaan paino	Oraalisuspensiotilavuus
Enintään 20 kg	1 ml/kg
20 kg – < 80 kg	20 ml (yhdestä pullosta)
80 kg ja yli	40 ml (kahdesta pullosta)

Esimerkki: 12 kg:n painoisen lapsen annos Xofluza-oraalisuspensiota on 12 ml.

18. Valitse mittaruisku annostilavuuden mukaan.

- Jos annos on yli 10 ml, sinun on otettava lääkettä pullosta suuremmalla ruiskulla kaksi kertaa.
- Jos toisella kerralla vedettävä annos on alle 3 ml, käytä lääkkeen pullosta vetämiseen pientä ruiskua.

Jos olet epävarma, kumpi ruisku pitää valita, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.



Esimerkki: 12 ml:n täyttä annosta varten vedetään 10 ml suurempaan ruiskuun ja sen jälkeen 2 ml pienempään ruiskuun.

× Ruiskuja **ei saa** täyttää yli mitta-asteikon. Ota useat annokset käyttämällä yhtä ruiskua kaksi kertaa tai käyttämällä kahta ruiskua.

Avaa pullo

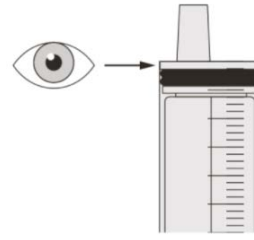
19. Avaa pullo painamalla korkkia alaspäin ja kiertämällä sitä samalla nuolen osoittamaan suuntaan.

- Säilytä korkki pullon sulkemiseksi käytön jälkeen.

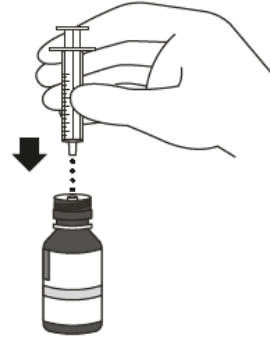


Työnnä ruisku pulloon

20. Paina mittaruiskun mäntä kokonaan alas, jotta ilma poistuu.



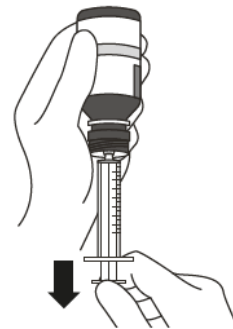
21. Pidä pullo pöydällä, ja aseta ruiskun kärki pullon sovittimeen.



Vedä suspensio ruiskuun

22. Täytä ruisku kääntämällä pullo ja ruisku varovasti ylösalaisin.

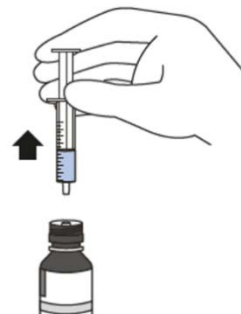
23. Pidä ruisku tiiviisti pullon sovittimeen työnnettynä. Vedä tarvittava määrä suspensiota ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti ulospäin, kunnes männän yläosa on mittaasteikon kyseisen merkinnän kohdalla.



Irrota ruisku

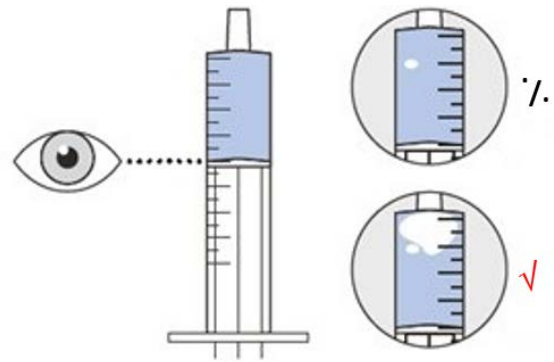
24. Pidä ruiskua paikoillaan (muutoin se saattaa liikkua), ja käännä pullo ja ruisku pöydälle oikeinpäin.

25. Irrota mittaruisku pullon sovittimesta.



Tarkista ruiskussa oleva tilavuus

26. Käännä ruiskun kärki ylöspäin, ja tarkista
- että olet vetänyt ruiskuun oikean tilavuuden
 - ettei ruiskussa ole suuria ilmakuplia.



Huom.: Jos et ole vetänyt ruiskuun oikeaa tilavuutta tai jos ruiskussa on suuria ilmakuplia, työnnä ruisku uudelleen sovittimeen, paina lääke takaisin pulloon ja vedä sitten lääke uudelleen ruiskuun (aloita *kohdasta* 22).

× Ruiskuja **ei saa** täyttää yli mitta-asteikon. Ota useat annokset käyttämällä yhtä ruiskua kaksi kertaa tai käyttämällä kahta ruiskua.

VAIHE 4: LÄÄKKEEN OTTAMINEN



Xofluza-valmistetta **ei saa** antaa suoraan kurkkuun tai liian nopeasti, sillä siitä voi aiheutua tukehtuminen.

27. Istu pystyasennossa suspension ottaessasi, jotta vältät tukehtumisen.

28. Aseta mittaruisku suuhun siten, että sen kärki on jommankumman posken suuntaisesti.



29. Paina mäntä hitaasti kokonaan sisään. Varmista, että lääke on nielty.

Huom.: Jos täysi annos vaatii useamman ruiskullisen lääkettä, aloita uudelleen *kohdasta* 20.

VAIHE 5: ANNON JÄLKEEN

30. Kun olet ottanut lääkkeen, voit juoda vähän vettä.



31. Sulje pullo, jossa on jäljelle jäänyt Xofluza-suspensio, ja palauta se apteekkiin tai paikalliseen keräyspisteeseen.

Hävitä mittaruisku(t) talousjätteiden mukana.



32. Pese kädet.

- × Lääkkeitä **ei pidä** heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.
- × Xofluza-oraalisuspensiota **ei saa** käyttää uudelleen toiselle henkilölle.