

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alpivab 200 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kontsentraadi iga 20 ml viaal sisaldab 200 mg peramiviiri.
1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 10 mg peramiviiri (veevaba).

Teadaolevat toimet omavad abained

Üks ml kontsentraati sisaldab 0,154 millimooli (mmol) ehk 3,54 mg naatriumi.

Abiainete terviklik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.
Selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Alpivab on näidustatud tüsistusteta gripi raviks täiskasvanutel ja vähemalt 2-aastastel lastel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Alpivabi tuleb manustada ühekordse intravenoosne annusena 48 tunni jooksul alates gripisümptomite tekkimisest.

Soovituslik ühekordne intravenoosne peramiviiri annus sõltub vanusest ja kehamassist, vt tabel 1.

Tabel 1. Peramiviiri annus vanuse ja kehamassi järgi

Vanus ja kehamass	Soovitatav ühekordne annus
Vähemalt 2-aastased ja <50 kg lapsed	12 mg/kg
Vähemalt 2-aastased ja ≥50 kg lapsed	600 mg
Täiskasvanud ja noorukid (vähemalt 13 a)	600 mg

Eakad

Annust vanuse järgi kohandada ei ole vaja (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Annust tuleb vähendada täiskasvanutel ja noorukitel (vähemalt 13 a), kelle absoluutne glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) on alla 50 ml/min, vt tabel 2 (vt lõik 4.4 ja 5.2).

Tabel 2. Peramiviiri annus täiskasvanutele ja noorukitele (vähemalt 13 a ja 50 kg) absoluutse GFR alusel

Absoluutne glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR)*	Soovitav ühekordne annus
≥50	600 mg
30...49	300 mg
10...29	200 mg

*Kehapindalaga kohandamata absoluutne GFR

Täiskasvanutele ja noorukitele (vähemalt 13 a ja 50 kg), kellel esineb krooniline neerupuudulikkus ja kes saavad hemodialüüsi, tuleb peramiviiri manustada pärast dialüüsi neerufunktsiooniga kohandatud annuses (tabel 2).

Laste ja alla 13-aastaste või alla 50 kg neerupuudulikkusega noorukitel on kliinilised andmed annustamissoovituste andmiseks ebapiisavad.

Maksafunktsiooni kahjustus

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

Lapsed

Peramiviiri ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Alpivabi manustatakse 15...30 minutit kestva veeniinfusiooniga. Ravimpreparaadi lahjendamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasketest ülitundlikkusreaktsioonid

Peramiviiri kasutamisel on teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest ja rasketest nahareaktsioonidest (sh multiformne erüteem, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja Stevensi-Johnsoni sündroom; vt lõik 4.8). Kui peramiviiri infusiooni ajal esineb ülitundlikkusreaktsioon, tuleb infusioon otsekohe peatada ja reaktsiooni asjakohaselt leevendada.

Neuropsühhiaatrilised sündmused

Gripiga patsientidel, kes kasutasid peramiviiri, on teatatud deliiriumist, hallutsinatsioonidest ja käitumishäiretest. Neist sündmustest teatati peamiselt lastel; sageli algasid sündmused äkki ja leevendusid kiiresti. Peramiviiri roll nendes sündmustes ei ole tõestatud. Gripiga patsiente tuleb käitumishäirete sümptomite suhtes hoolikalt jälgida.

Vähenenud neerufunktsioon

Gripiga patsientidel, kes kasutasid peramiviiri, on teatatud ägedast neerupuudulikkusest, neerupuudulikkusest, prerenaalsest puudulikkusest, neeruhaigusest, anuuriast, nefriidist ja vere kreatiniinisalduse suurenemisest. Enamik juhtumest esines eakatel patsientidel, kellel oli kaasuvaid

haigusi ja kes kasutasid samal ajal mitut ravimit. Peramiviiri roll nendes sündmustes ei ole tõestatud. Gripiga ja varem tekkinud haigustega patsientidel tuleb hoolikalt jälgida neerufunktsiooni.

Kliiniliste andmete piirangud

Peramiviiri efektiivsus ühekordse annusega ravimina tüsistusteta gripi ravis tõendati ühes platseebokontrolliga uuringus, mis toimus Jaapanis gripihooajal 2007/2008 ja kus osales 300 täiskasvanud patsienti. Soovitatava 600 mg ühekordse intravenoosse annuse kasutamisel oli sümptomite leevenemise aja lühenemise mediaanväärtus 21 tundi (vt lõik 5.1).

Kasutatavad andmed ei toeta järeldust, et peramiviir on efektiivne B-gripiga või tüsistunud gripiga patsientidel.

Peramiviiriresistentsus

A/H1N1-gripiviirustel, millel on mutatsioon H275Y, on väiksem tundlikkus peramiviiri ja oseltamiviiri suhtes. Kliinilises uuringus ei tõendatud peramiviiri statistiliselt olulist kliinilist kasulikkust võrreldes platseeboga patsientidel, kellel oli mutatsiooniga H275Y A/H1N1-viiruse infektsioon. Peramiviiri kasutamise otsustamisel tuleb arvestada olemasolevat teavet gripiviiruse ravimile tundlikkuse kohta (vt lõik 5.1).

Bakterinfektsioonide risk

Puuduvad tõendid peramiviiri efektiivsuse kohta mis tahes haiguste korral, millel on muu põhjus kui gripiviirus. Rasked bakterinfektsioonid võivad alata gripisarnaste sümptomitega või võivad esineda koos gripiga või esineda tüsistustena gripi ajal. Ei ole tõendatud, et peramiviir ennetaks selliseid tüsistusi.

Abiained

Ravim sisaldab 3 viaali kohta 212,4 mg naatriumi, mis on 10,6% täiskasvanule Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) soovitatavast maksimaalsest ööpäevasest naatriumikogusest 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed

Peramiviiri teadaoleva eritumistee põhjal on peramiviiri koostoimete tõenäosus teiste ravimitega väike.

Elus nõrgestatud gripivaktsiinide kasutamine ei ole soovitatav kuni 48 tundi pärast Alпивabi manustamist teoreetilise riski tõttu, et peramiviir võib vähendada vaktsiini immunogeensust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Peramiviiri kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud (teada on alla 300 raseduse tulemused).

Loomuuringutel ei ole leitud otsest ega kaudset reproduktiivtoksilist toimet (vt lõik 5.3).

Ettevaatusmeetmena on soovitatav peramiviiri kasutamist raseduse ajal vältida.

Imetamine

Olemasolevad farmakodünaamika/toksikoloogia andmed loomadel kasutamise kohta on tõendanud peramiviiri eritumist piima (vt lõik 5.3).

Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada.

Sõltuvalt imetamise kasulikkusest lapsele ja ravi kasulikkusest naisele tuleb otsustada, kas lõpetada imetamine või katkestada ravi peramiviiriga või ravi peramiviiriga mitte alustada.

Fertiilsus

Andmed peramiviiri toime kohta inimese fertiilsusele ei ole kättesaadavad. Loomuuringutes puudus peramiviiri toime paaritumisele või fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Patsientidel peramiviiriga seostatavad kõige olulisemad riskid kõrvaltoimed on anafülaksia ja nahareaktsioonid, sh multiformne erüteem ja Stevensi-Johnsoni sündroom.

Tüsistusteta gripiga 467 täiskasvanud patsiendil, kes said kliinilistes uuringutes peramiviiri ühekordse intravenoosse 600 mg annuse, olid kõige sagedamad täheldatud kõrvaltoimed neutrofiilide sisalduse vähenemine (3,2%) ja iiveldus (2,4%).

Kõrvaltoimete tabel

Sagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 3. Peramiviiri kasutamisel tüsistusteta gripi ravis täiskasvanutel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime vastavalt sagedusele*			
	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	neutrofiilide sisalduse vähenemine			
Immuunsüsteemi häired				allergilised reaktsioonid*, anafülaktiline šokk*
Ainevahetus- ja toitumishäired	vere laktaatdehüdroge naasi sisalduse suurenemine	isutus, vere albumiinisalduse vähenemine, vere kloorisisalduse suurenemine, vere glükoosisalduse vähenemine, vere laktaatdehüdrogenaasi sisalduse vähenemine, vere kaaliumisisalduse suurenemine, vere naatriumisisalduse suurenemine, vere kusi happesisalduse		

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime vastavalt sagedusele*			
	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
		suurenemine, valkude kogusisalduse suurenemine		
Psühhiaatrilised häired		unetus		käitumishäired*, deliirium*
Närvisüsteemi häired		hüpesteesia, paresteesia		
Silma kahjustused		nägemise ähmastumine		
Südame häired		QT-intervalli pikenemine (EKG)		
Seedetrakti häired	iiiveldus, oksendamise.	ülakõhuvalu, ebamugavustunne kõhus, gastriit		
Maksa ja sapiteede häired		gamma-glutamüültransferaasi suurenenud sisaldus		maksahäired*,alaniinaminotransferaasi suurenenud sisaldus*, aspartaataminotransferaasi suurenenud sisaldus*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		dermatiit, ravimilööve, ekseem, urtikaaria	multiformne erüteem	eksfoliatiivne dermatiit*, Stevensi-Johnsoni sündroom*
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		artralgia, vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenenemine		
Neerude ja kuseteede häired		vere ureasisalduse suurenenemine, hematuria, uriini urobiliini sisalduse suurenenemine, vere kreatiniini sisalduse vähenemine, uriini ketokehade sisalduse suurenenemine		äge neeruvigastus*, neeru talitlushäired*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		ebamugavustunne rindkeres, väsimus		

*Need müügiloa järgsel kasutamisel teatatud sündmused esinesid ravimi omaduste kokkuvõttes kirjeldatust erinevate annuste ja annustamisrežiimide korral.

Lapsed

Kliinilisse uuringusse kaasatud, tüsistusteta gripiga lastel (2...17 a) oli peramiviiri ohutusprofiil sarnane täiskasvanutel teatatule. Üldised kõrvaltoimed, mida täiskasvanutel ei teatatud, olid süstekoha lööve, pürektsia, kuulmekile hüperemia, psühhomotoorne hüperaktiivsus ja kihelus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad kogemused peramiviiri ägeda üleannustamise kohta inimestel. Üleannustamise ravi peab koosnema üldistest tugimeetmetest, sh elutähtsate funktsioonide seirest ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimisest.

Peramiviir elimineerub neerude kaudu, samuti hemodialüüsiga. Selle ravimi üleannustuse raviks ei ole olemas spetsiifilist antidooti.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, neuraminidaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AH03

Toimemehhanism

Peramiviir inhibeerib gripiviiruse neuraminidaasi ehk ensüümi, mis vabastab virionid nakatunud rakkude plasmamembraanist ja osaleb viiruse sisenemisel nakatumata rakkudesse, mis levitab nakkavat viirust organismis.

In vitro toime

Neuraminidaasi *in vitro* inhibeerimine toimus peramiviiri väga väikestel kontsentratsiooniväärtustel. Gripiviiruse A- ja B-tüve korral oli inhibeeriva kontsentratsiooni 50% väärtuse (IC₅₀) mediaanväärtus 0,13...0,99 nM (nanomooli liitris).

Resistentsus

Kliinilises uuringus, kus osales 245 algselt mutatsiooniga H275Y A/H1N1-gripi infektsiooniga patsienti, olid peramiviiri, oseltamiviiri ja zanamiviiri korral algsete IC₅₀-väärtuste mediaanväärtused vastavalt 51,0 nM, 487,6 nM ja 0,95 nM.

Kliinilistes uuringutes oli H275Y ainus ravis ilmnenud resistentsusega seonduv neuraminidaasi geenimutatsioon, mis esines viiruses, mis saadi mitmelt peramiviiriga ravitud uuringuosaliselt (9 juhul 481st (1,9%) oli neil A/H1N1-gripiviiruse infektsioon).

Ristresistentsus

H275Y asendamisega kaasneb vähenenud tundlikkus peramiviiri ja oseltamiviiri suhtes. Samuti võib esineda ristresistentsus peramiviiri ja oseltamiviiri ning peramiviiri ja zanamiviiri vahel.

Kliinilised uuringud

Tüsistusteta gripp täiskasvanutel

Jaapanis toimus randomiseeritud, mitme keskusega, topeltpime uuring, mis hindas peramiviiri ühekordset intravenoosset 300 mg või 600 mg annust või platseebot, mida manustati 30 minuti jooksul 20...64-aastastele tüsistusteta gripiga uuringuosalistele. Uuringusse kaasamise kriteeriumid olid üle 38 °C palavik ja gripiviiruse suhtes positiivne kiire antigeeni test, koos vähemalt kahe järgmise sümptomiga: köha, ninasümptomid, kurguvalu, lihasevalu, külmavärinad/higistamine, halb enesetunne, väsimus või peavalu.

Uuringu alustati ravi 48 tunni jooksul alates sümptomite tekkimisest. Uuringuosalistes pidid oma gripisümptomeid ise hindama kaks korda päevas skaalal „puuduvad“, „kerged“, „mõõdukad“ või „rasked“. Esmane tulemusnäitaja – aeg sümptomite leevenemiseni –, määratleti kui tundide arvu alates uuritava ravimi kasutamisest kuni 24-tunnise perioodini, kus kõik gripisümptomid (köha, kurguvalu, ninakinnisus, peavalu, palavikulisus, lihasevalu ja väsimus) kas puudusid või esinesid ainult kergetena vähemalt 21,5 tundi.

Gripiravi kavatsusega populatsioonis oli 296 uuringuosalist, kelle gripidiagnoos kinnitati polümeraasi ahelareaktsiooniga (PCR). Peramiviiri 600 mg annuse rühma 97 patsiendist oli 99% patsiendil A-gripiviiruse infektsioon (alatüübid H1 ja H3; vastavalt 71% ja 26%) ja 1% patsiendil B-gripiviiruse infektsioon. Uuringusse kaasamisel oli 296 uuringuosalisest 85% patsiendil gripisümptomite liitskoor <15. Uuringusse kaasamisel oli uuringuosalistes keskmine kaenlaalune kehatemperatuur 38,6 °C. Peamised efektiivsustulemused on tabelis 4.

Tabel 4. Uuringu 0722T0621 (gripiravi kavatsusega populatsioon) peamised efektiivsustulemused

	Peramiviir 600 mg n = 97	Platseebo n = 100
Aeg sümptomite leevenemiseni, mediaanväärtus (h) (95% CI)	59,9 (54,4; 68,1)	81,8 (68,0; 101,5)
Aeg normaalse kehatemperatuuri taastumiseni, mediaanväärtus (h) (95% CI)	30,2 (25,9; 31,9)	42,4 (32,9; 46,5)

CI = usaldusvahemik

Tüsistusteta gripp 2...17-aastastel lastel

Peramiviiri ohutust hinnati randomiseeritud, aktiivkontrolliga uuringus, kus osales 110 tüsistusteta gripiga patsienti, kes said avatud uuringu põhimõttel ravi peramiviiri ühekordse annusega (600 mg 13...17-aastastele ja 12 mg/kg kuni maksimaalse annuseni 600 mg 2...12-aastastele lastele) või suukaudset oseltamiviiri kaks korda ööpäevas 5 päeva vältel. Gripiravi kavatsusega populatsioonis oli 84 patsienti, kelle gripidiagnoos kinnitati PCR-analüüsiga. Peramiviiri annuse rühma 93 patsiendist oli 43% patsiendil A-gripiviiruse infektsioon (alatüübid H1 ja H3; vastavalt 54% ja 46%) ja 27% patsiendil B-gripiviiruse infektsioon. Randomiseerimisel jaotati patsiendid peramiviiri ja oseltamiviiri rühmadesse suhtes 4 : 1. Ravi anti või alustati 48 tunni jooksul alates gripisümptomite tekkimisest. Teisene tulemusnäitaja oli efektiivsus (aeg palaviku taandumiseni, aeg gripisümptomite taandumiseni, virionide vabanemine, viiruse tundlikkus).

Peramiviiri saanud patsientidel oli nende kombineeritud gripisümptomite leevenemise aja mediaanväärtus 79,0 tundi ja normaalse kehatemperatuuri (alla 37 °C) taastumise aja mediaanväärtus ligikaudu 40,0 tundi.

Eakad patsiendid

Kliinilistes uuringutes, kus tüsistusteta gripiga patsientidele manustati ühekordne intravenoosne annus peramiviiri, osales mõni vähemalt 65-aastane patsient (n = 10).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Alpivabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta gripi ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Peramiviiri farmakokineetilistel parameetritel pärast intravenooset manustamist (soovitatavast annusest 0,17...2 korda suurem) oli lineaarne seos annuse ja ekspositsiooni parameetrite vahel (maksimaalne seerumikontsentratsioon (C_{max}) ja kõveraalne pindala (AUC)). Pärast peramiviiri ühekordse 600 mg annuse manustamist 30 minuti jooksul jõuti infusiooni lõpus väärtuseni C_{max} .

Jaotumine

Peramiviir seondub *in vitro* inimese plasmaproteiinidega alla 30%.
Populatsiooni farmakokineetika analüüsi järgi oli keskmine jaotusruumala 12,56 l.

Biotransformatsioon

Peramiviir ei metaboliseeru inimorganismis oluliselt.

Eritumine

600 mg peramiviiri ühekordse annuse intravenoosel manustamisel tervetele uuringuosalistele on eritumise poolväärtusaeg ligikaudu 20 tundi. Peramiviiri peamine eritumistee on neerude kaudu. Muutumatu peramiviiri neerukliirens on kogu kliirensist ligikaudu 90%.

Patsientide erirühmad

Rass

600 mg ühekordse annuse imiteerimisel oli prognoositav kõveraalne pindala (AUC_{0-24} 88 800 ng·h/ml) Aasia päritolu inimestel veidi suurem kui muu päritoluga inimestel (AUC_{0-24} 77 200 ng·h/ml).

Sugu

Peramiviiri farmakokineetika pärast 600 mg intramuskulaarset süstet oli meestel ja naistel sarnane, kõveraalne pindala $AUC_{0-\infty}$ oli meestel 76 600 ng·h/ml ja naistel 101 000 ng·h/ml ning C_{max} meestel 27 760 ng/ml ja naistel 34 710 ng/ml.

Lapsed

Peramiviiri farmakokineetikat hinnati uuringus, kus osalesid tüsistusteta gripiga 2...17-aastastel patsiendid. Farmakokineetika proovide võtmine piirdus selles uuringus ligikaudu 3 tunniga pärast peramiviiri manustamist. Peramiviiri farmakokineetika oli 2...17-aastastel lastel (manustati 12 mg/kg või 600 mg, vanuse ja kehamassi järgi) ja tervetel täiskasvanutel (manustati 600 mg) sarnane (tabel 5).

Tabel 5. Farmakokineetika parameetrid lastel

Vanuserühm		N	C_{max} (ng/ml)	$AUC_{viimane}$ (ng·h/ml)
2 a ... <7 a	Keskmine (standardhälve)	28	53 600 (26 200)	74 000 (30 000)
	Geomeetriline keskmine		47 400	68 100
	%CV		48,9	40,6
7 a ... <13 a	Keskmine (standardhälve)	39	66 800 (35 400)	87 000 (40 800)

	Geomeetiline keskmine		61 200	81 000
	%CV		53,0	46,8
13 a ... <18 a	Keskmine (standardhälve)	20	54 300 (17 900)	72 400 (20 000)
	Geomeetiline keskmine		51 500	69 500
	%CV		33,0	27,6
2 a ... <18 a	Keskmine (standardhälve)	87	59 700 (29 700)	79 500 (34 000)
	Geomeetiline keskmine		54 200	74 000
	%CV		49,8	42,7

SD = standardhälve; CV = variatsioonikordaja

Eakad

Peramiviiri farmakokineetikat hinnati 20 eakal uuringuosalisel (>65 a) pärast peramiviiri ühekordset 4 mg/kg intravenooset annust. Kaasatud eakad olid 65...79-aastased, keskmise vanusega 70,1 aastat, kreatiniini kliirensiga (Cockcrofti-Gaulti arvutus) $CrCl_{cg}$ vahemikus 82,8...197,9 ml/min. Eakate uuringuosaliste farmakokineetika sarnanes mitteeakate osaliste omale. Peramiviiri keskmised maksimaalsed kontsentratsioonid olid eakatel uuringuosalistel pärast ühekordset manustamist ligikaudu 10% suuremad (22 647 ng/ml) kui noortel täiskasvanutel (20 490 ng/ml). Ekspositsioon (AUC_{0-12}) peramiviiriga pärast ühekordset annust oli eakatel uuringuosalistel ligikaudu 33% suurem (61 334 ng·h/ml) kui noortel täiskasvanutel (46 200 ng·h/ml).

Neerufunktsiooni kahjustus

Uuringus, kus osalesid mitmesuguse raskusega neerukahjustusega patsiendid ja normaalse neerufunktsiooniga patsiendid, manustati peramiviiri 2 mg/kg intravenoosne annus. Kreatiniini kliirensi arvutamiseks kasutati seerumi kreatiniini mõõtmisi (Cockcroft-Gaulti valem). Keskmine $AUC_{0-\infty}$ suurenes 28%, 302% ja 412% võrra vastavalt 50...79, 30...49 ja 10...29 ml/min kreatiniini kliirensiga uuringuosalistel. 2 tundi pärast annustamist alustatud hemodialüüs vähendas süsteemset ekspositsiooni peramiviiriga 73%-lt 81%-ni.

Maksafunktsiooni kahjustus

Peramiviiri farmakokineetikat maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Peramiviiri eritumistee põhjal ei eeldata, et maksakahjustusega patsientidel oleks peramiviiri farmakokineetika kliiniliselt oluliselt teistsugune.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Peramiviir ei olnud rottidel ja küülikutel toimunud embrüo-loote arengu uuringutes teratogeenne ega mõjutanud paaritumist või fertiilsust rottidel kuni annuseni 600 mg/kg/d, mille korral ekspositsioon on ligikaudu 8-kordne inimestele kliiniliselt soovitatavast annusest. Samas täheldati rottide embrüo-loote arengu uuringus, kus emasloomad said peramiviiri pidevinfosiooniga alates 6...17. gestatsioonipäevast annustes 50, 400 või 1000 mg/kg/d, et neerunäside suuruse vähenemine ja kusejuhade laienemine olenes annusest. Nende tulemuste teratoloogiline olulisus on ebaselge.

Kartsinogeensuse uuringuid peramiviiri intravenoosse süstimisega ei ole tehtud.

Peramiviir ei olnud *in vitro* ja *in vivo* uuringutes mutageenne ega klastogeenne.

Küülikutel esines annustes ≥ 200 mg/kg ägedat neerunekroosi ja mitme uuringuga määrati täheldatava kahjulikku toimet mitteavaldava taseme (NOAEL) selgeks väärtuseks 100 mg/kg/d.

Noorte rottide ja küülikutega tehti kahe nädalase suukaudse toksilisuse uuringud ning noorte rottidega neljanädalane intravenoosne toksilisuse uuring. Üldiselt täheldati küülikutel neerutoksilisust, ootamatut toksilisust ei täheldatud ja noortel loomadel ei leitud muid sihtorganite toksilisuse nähte.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Süstevesi
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

5 aastat

Pärast lahjendamist

Tõestatud on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus 72 tunni jooksul temperatuuril 5 °C ja 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda.
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev klaasviaal (I tüüpi), suletud bromobutüülkummist punnkorgiga, alumiiniumümbrise ja eemaldatava kattega.

Pakendis on 3 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Alpivabi lahjendamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat, et vältida ravimi saastumist mikroobidega.

Peramiviiri lahjendatud lahus valmistatakse järgmiselt:

- Kontrollige iga viaali sulgurit. Ärge viaali kasutage, kui selle kate on katki või puudub.
- Kontrollige peramiviiri 10 mg/ml kontsentrati visuaalselt. See peab olema värvitu ja sademeta.

- Kui patsient saab 600 mg peamiviiri, on vaja 60 ml peramiviiri kontsentraati (3 viaali, à 20 ml). 300 mg peramiviiri annuse jaoks on peramiviiri kontsentraati vaja 30 ml (1,5 viaali) ja 200 mg annuse jaoks 20 ml (1 viaal). Sobiva annuse kohandamiseks alla 50 kg lastele võib olla vaja kasutada vaid murdosa viaali mahust.
- Lisage mõõdetud kogus peramiviiri kontsentraati infusioonimahutisse.
- Lahjendage vajalik annus peramiviiri kontsentraati naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või 4,5 mg/ml (0,45%) infusioonilahusega, dekstroosi 5% lahusega või Ringer-laktaadilahusega mahuni 100 ml.
- Manustage lahjendatud lahus 15...30 minutit kestva veeniinfusioonina.
- Pärast lahjendatud peramiviirilahuse valmistamist manustage see kohe; vastasel korral saab seda säilitada külmikus (2...8 °C) kuni 24 tundi. Kui lahjendatud peramiviirilahust säilitatakse külmikus, laske lahusel soojeneda toatemperatuurini, seejärel manustage kohe.
- Visake kasutamata lahjendatud peramiviirilahus pärast 24 tundi ära.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioCryst Ireland Limited
 Atlantic Avenue
 Westpark Business Campus
 Shannon
 V14 YX01
 Iirimaa
 Tel +353 1223 3541
 E-post safety@biocryst.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1269/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

13/04/2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

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

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

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road
Speke
Liverpool
L24 9GR
ÜHENDKUNINGRIIK

B. HANKE- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

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

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alpivab 200 mg infusioonilahuse kontsentraat
peramiviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml kontsentraati sisaldab 10 mg peramiviiri (veevaba).
Üks 20 ml viaal sisaldab 200 mg peramiviiri.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid
Süstevesi
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
3 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahjendamist

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis ega lasta külmuda.

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

--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BioCryst Ireland Limited
Atlantic Avenue
Westpark Business Campus
Shannon
V14 YX01
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1269/001

13. PARTII NUMBER

Partii:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alpivab 200 mg infusioonilahuse kontsentraat
peramiviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml kontsentraati sisaldab 10 mg peramiviiri (veevaba).
Üks 20 ml viaal sisaldab 200 mg peramiviiri.

3. ABIAINED

Natriumkloriid
Süstevesi
Natriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahjendamist

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis ega lasta külmuda.

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

--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BioCryst Ireland Limited
Atlantic Avenue
Westpark Business Campus
Shannon
V14 YX01
Irimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1269/001

13. PARTII NUMBER

Partii:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

--

15. KASUTUSJUHEND

--

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Alpivab 200 mg infusioonilahuse kontsentraat peramiviir

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Alpivab ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Alpivabi kasutamist
3. Kuidas Alpivabi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Alpivabi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Alpivab ja milleks seda kasutatakse

Alpivab sisaldab toimeainena peramiviiri, mis kuulub neuraminidaasi inhibiitorite ravimirühma. Need ravimid ennetavad gripiviiruse levimist organismis.

Alpivabi kasutatakse täiskasvanute ja alates 2-aastaste laste raviks sellise gripi korral, mis ei ole nii raske, et vajaks haiglaravi.

2. Mida on vaja teada enne Alpivabi kasutamist

Ärge kasutage Alpivabi:

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teil on vähenenud neerufunktsioon, rääkige enne Alpivabi kasutamist oma arsti või apteekriga. Teie arst võib teie annust kohandada.

Kui teil tekib pärast Alpivabi kasutamist raske nahareaktsioon või allergiline reaktsioon, rääkige kohe oma arstiga. Sümptomid võivad olla näiteks naha- või kurguturse, hingamisraskused, villidega lööve või naha koorumine. Vt lõik 4.

Kui te täheldate pärast Alpivabi kasutamist käitumishäireid, rääkige kohe oma arstiga. Sümptomid võivad olla näiteks segasus, mõtlemisraskused või hallutsinatsioonid. Vt lõik 4.

Lapsed ja noorukid

Alpivabi ei soovitata kasutada alla 2-aastastel lastel.

Muud ravimid ja Alpivab

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Elusaid nõrgestatud gripivaktsiine ei tohi manustada 48 tunni jooksul pärast ravi Alpivabiga, sest Alpivab võib takistada nende vaktsiinide piisavat toimimist.

Rasedus ja imetamine

Öelge oma arstile, kui te olete rase või imetate. Teie arst annab teile nõu, kas teile tohib Alpivabi raseduse ajal manustada või kas peate imetamise lühikeseks ajaks pärast Alpivabi manustamist katkestama.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole tõenäoline, et Alpivab mõjutaks teie võimet autot juhtida ja masinatega töötada.

Alpivab sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab igas 3 viaalist koosnevas annuses 212,4 mg naatriumi (keedusoola peamine komponent). See on 10,6% soovitatavast maksimaalsest ööpäevasest toiduga saadavast täiskasvanu naatriumikogusest.

3. Kuidas Alpivabi kasutada

Alpivabi manustab tervishoiutöötaja ühekordse annusena 2 ööpäeva jooksul pärast gripisümptomite tekkimist. Seda kõigepealt lahjendatakse ja seejärel manustatakse 15...30 minutit kestva veeniinfusiooniga (tilgutiga).

- Täiskasvanute ja noorukite (vähemalt 13 a) annus on 600 mg (3 Alpivabi viaali).
- Vähemalt 2 a vanuste ja vähemalt 50 kg laste annus on 600 mg (3 Alpivabi viaali).
- Vähemalt 2 a vanuste, kuid alla 50 kg laste annus on 12 mg kehamaassi kg kohta.
- Vähenenud neerufunktsiooniga patsiendid võivad vajada väiksemat annust.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Võtke oma arstiga kohe ühendust, kui teil esineb mõni järgmistest kõrvaltoimetest:

Harva, võib esineda kuni 1 inimesel 1000st

- raske nahalööve villide ja palavikuga või ilma

Teadmata sagedusega, esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- väga rasked nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja eksfoliatiivne dermatiit
Need nahareaktsiooni on palavikuga ja villidega eluohtlikud lööbed, mis võivad esineda suu ja suguelundite limaskestal.
- rasked allergilised reaktsioonid, sh raske allergiline šokk koos sügeleva lööbe, kurgu- ja keeleturse, hingamisraskuste, peapöörituse ja oksendamisega

Muude kõrvaltoimete esinemissagedus võib olla järgmine.

Sage, võib esineda kuni 1 inimesel 10st

- neutrofiilide (vere teatud valgelibled) vähesus
- vereanalüüsil esineb laktaadi dehüdrogenaasi sisalduse suurenemine
- iiveldus, oksendamine

Aeg-ajalt, võib esineda kuni 1 inimesel 100st

- söögiisu vähenemine
- vereanalüüsil esineb albumiini, glükoosi, laktaadi dehüdrogenaasi sisalduse vähenemine
- vereanalüüsil esineb kloori, kaaliumi, naatriumi, kusiha, üldvalgu, gamma-glutamüültransferaasi, kreatiniini fosfokinaasi, urea, kreatiniini sisalduse suurenemine
- unetus
- vähenenud puuetundlikkus
- ebaharilikud aistingud, näiteks torkimine, kirvendus või sügelus
- nägemise ähmastumine
- EKG-uuringul esineb südame vatsakeste aktiivsuse pikenemine
- ülakõhuvalu, ebamugavustunne kõhus
- mao limaskesta põletik
- nahapõletik, ekseem, lööve, nõgeslööve
- liigesevalu
- uriini urobiliinisisalduse suurenemine
- uriini ketokehade sisalduse suurenemine
- ebamugavustunne rindkeres, väsimus

Teadmata, esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- käitumishäired, deliirium
- maksahäired
- vereanalüüsil esinebalaniini aminotransferaasi, aspartaadi aminotransferaasi sisalduse suurenemine
- äge neerukahjustus, neerufunktsiooni vähenemine

Vähemalt 2-aastased lapsed ja noorukid

Kõrvaltoimed sarnanesid täiskasvanute omadega, kuid esines ka järgmisi.

Sage, võib esineda kuni 1 inimesel 10st

- süstekoha lööve
- palavik
- kõrva trummikile punetus
- rahutus
- sügelus

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Alpivabi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast märget „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Mitte hoida külmkapis ega lasta külmuda.

Pärast lahjendamist manustage Alpivabi lahus kohe; vastasel korral hoida külmkapis (2...8 °C) kuni 24 tundi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Alpivab sisaldab

- Toimeaine on peramiviir.
Üks 20 ml viaal sisaldab 200 mg peramiviiri. 1 ml infusioonilahuse kontsentrati sisaldab 10 mg peramiviiri (veevaba).
- Teised koostisosad on naatriumkloriid, süstevesi, soolhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

Kuidas Alpivab välja näeb ja pakendi sisu

Alpivab on selge värvitu steriilne infusioonilahuse kontsentraat. Seda turustatakse läbipaistvas klaasviaalis, mis on suletud kaetud kummist punnkorgiga, alumiiniumist ümbrise ja eemaldatava kattega.

Igas karbis on 3 viaali.

Müügiloa hoidja

BioCryst Ireland Limited
Atlantic Avenue
Westpark Business Campus
Shannon
V14 YX01
Irimaa
Tel +353 1223 3541
E-post safety@biocryst.com

Tootja

Seqirus Vaccines Limited
Gaskill Road, Speke
Liverpool
L24 9GR
UK

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Alpivabi valmistamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat, et ennetada mikroobidega saastumist. Lahuses ei ole säilitusaineid ega antibakteriaalseid aineid. Ärge segage ega infundeerige Alpivabi koos teiste intravenoossete ravimitega.

Alpivabi lahjendatud lahuse valmistamisel järgige juhiseid esitatud järjekorras:

1. Kontrollige iga viaali sulgurit. Ärge viaali kasutage, kui selle kate on katki või puudub.
2. Kontrollige Alpivabi kontsentrati välimust. See peab olema värvitu ja sademeta.
3. Kui patsient saab 600 mg peramiviiri, on vaja 60 ml Alpivabi kontsentrati (3 viaali, à 20 ml). 300 mg peramiviiri annuse jaoks on Alpivabi kontsentrati vaja 30 ml (1,5 viaali) ja 200 mg annuse

jaoks 20 ml (1 vial). Sobiva annuse kohandamiseks alla 50 kg lastele võib olla vaja kasutada ainult murdosa vialide mahust.

4. Lisage mõõdetud kogus Alpivabi kontsentraati infusioonimahutisse.
5. Lahjendage vajalik annus Alpivabi kontsentraati naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või 4,5 mg/ml (0,45%) infusioonilahusega, dekstroosi 5% lahusega või Ringer-laktaadilahusega mahuni 100 ml.
6. Manustage lahjendatud lahus 15...30 minutit kestva veeniinfusioonina.
7. Pärast lahjendatud Alpivabi lahuse valmistamist manustage see kohe; vastasel korral saab seda säilitada külmikus (2...8 °C) kuni 24 tundi. Kui lahjendatud Alpivabi lahust säilitatakse külmikus, laske lahusel soojeneda toatemperatuurini, seejärel manustage kohe.
8. Visake kasutamata lahjendatud Alpivabi lahus pärast 24 tundi ära.

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.