

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki zależnie od wieku (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Dawkę należy zmniejszyć u dorosłych i młodzieży (w wieku od 13 lat) z bezwzględną wartością wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR) poniżej 50 ml/min, jak przedstawiono w tabeli 2 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Tabela 2: Dawka peramiwiru u dorosłych i młodzieży (w wieku od 13 lat i masie ciała od 50 kg) zależnie od bezwzględnej wartości GFR

Bezwzględna wartość wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR)*	Zalecana dawka jednorazowa
≥50	600 mg
30 do 49	300 mg
10 do 29	200 mg

*Bezwzględna wartość GFR nieskorygowana pod względem powierzchni ciała

U dorosłych i młodzieży (w wieku od 13 lat i masie ciała od 50 kg) z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek poddawanych hemodializie peramiwir należy podawać po dializie w dawce skorygowanej zależnie od czynności nerek (tabela 2).

Nie ma wystarczających danych klinicznych u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 13 lat lub o masie ciała poniżej 50 kg z zaburzeniami czynności nerek, umożliwiającymi ustalenie zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności peramiwiru u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Alpivab jest podawany w infuzji dożylniej trwającej 15 do 30 minut.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie reakcje nadwrażliwości

Podczas stosowania peramiwiru informowano o występowaniu reakcji anafilaktycznych i ciężkich reakcji skórnych (w tym rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka i zespół Stevensa-Johnsona) (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas infuzji peramiwiru infuzję należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Zaburzenia neuropsychiatryczne

Informowano o występowaniu majaczenia, omamów i nietypowego zachowania u chorych na grypę pacjentów otrzymujących peramiwir. Objawy te zgłaszano głównie u dzieci i młodzieży; często

występowały one nagle i szybko ustępowały. Nie ustalono związku peramiwiru z tymi objawami. Pacjentów chorych na grypę należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich oznaki nietypowego zachowania.

Oslabienie czynności nerek

Informowano o występowaniu ostrej niewydolności nerek, niewydolności nerek, niewydolności przednerkowej, zaburzeń nerek, bezmocz, zapalenia nerek i zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi u pacjentów chorych na grypę otrzymujących peramiwir. Większość przypadków wystąpiła u pacjentów w podeszłym wieku ze schorzeniami współistniejącymi, stosującymi jednocześnie wiele produktów leczniczych. Nie ustalono związku peramiwiru z tymi działaniami. U pacjentów chorych na grypę z chorobami współistniejącymi należy uważnie kontrolować czynność nerek.

Ograniczenia danych klinicznych

Skuteczność peramiwiru jako jednodawkowego leczenia niepowikłanej grypy wykazano w jednym badaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo, w którym uczestniczyło 300 dorosłych pacjentów w Japonii w sezonie grypowym 2007/2008. Zalecana jednorazowa dawka dożylna 600 mg powodowała skrócenie mediany czasu do złagodzenia objawów o 21 godzin (patrz punkt 5.1).

Dostępne dane nie potwierdzają wniosku, że peramiwir jest skuteczny u pacjentów z grypą typu B lub u pacjentów z grypą powikłaną.

Oporność na peramiwir

Wirusy grypy A/H1N1 zawierające mutację H275Y mają zmniejszoną wrażliwość na peramiwir i oseltamiwir. W badaniu klinicznym niemożliwe było wykazanie istotnej statystycznie korzyści klinicznej dla peramiwiru w stosunku do placebo u pacjentów zakażonych wirusem A/H1N1 zawierającym mutację H275Y. Podejmując decyzję o zastosowaniu peramiwiru należy wziąć pod uwagę dostępne informacje dotyczące wrażliwości wirusa grypy na leki (patrz punkt 5.1).

Ryzyko zakażeń bakteryjnych

Nie wykazano skuteczności peramiwiru w chorobach wywołanych przez czynniki inne niż wirusy grypy. Ciężkie zakażenia bakteryjne mogą rozpoczynać się objawami przypominającymi grypę lub mogą występować jednocześnie z grypą albo pojawiać się w jej trakcie jako powikłania. Nie wykazano, aby peramiwir zapobiegał takim powikłaniom.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 212,4 mg sodu na 3 fiołki, co odpowiada 10,6% maksymalnej dawki dobowej zalecanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), wynoszącej 2 g u osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwość interakcji peramiwiru z innymi lekami jest mała, na podstawie znanej drogi eliminacji peramiwiru.

Nie zaleca się stosowania żywych atenuowanych szczepionek przeciw grypie w ciągu 48 godzin po podaniu produktu Alpvib ze względu na teoretyczne ryzyko zmniejszenia immunogenności szczepionki przez peramiwir.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania peramiwiru u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania peramiwiru w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie peramiwiru do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie peramiwiru biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Dane dotyczące wpływu peramiwiru na płodność u ludzi nie są dostępne. W badaniach na zwierzętach peramiwir nie miał wpływu na krycie ani płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Peramiwir nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem peramiwiru u pacjentów są anafilaksja i reakcje skórne, w tym rumień wielopostaciowy i zespół Stevensa-Johnsona. Wśród 467 dorosłych pacjentów z niepowikłaną grypą, którzy otrzymali jednorazową dożylną dawkę peramiwiru 600 mg w badaniach klinicznych, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: zmniejszenie liczby neutrofilów (3,2%) i nudności (2,4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 3: Działania niepożądane w badaniach dotyczących zastosowania peramiwiru w leczeniu niepowikłanej grypy u dorosłych

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane według częstości występowania*			
	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zmniejszenie liczby neutrofilów			

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane według częstości występowania*			
	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcja anafilaktyczna*, wstrząs anafilaktyczny*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	zmniejszony apetyt, zmniejszone stężenie albumin we krwi, zwiększone stężenie chlorków we krwi, zmniejszone stężenie glukozy we krwi, zmniejszona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększone stężenie potasu we krwi, zwiększone stężenie sodu we krwi, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększone stężenie białka całkowitego		
Zaburzenia psychiczne		bezsenność		nietypowe zachowanie*, majaczenie*
Zaburzenia układu nerwowego		niecierpliwość, parestezje		
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie		
Zaburzenia serca		wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej, zapalenie żołądka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy		zaburzenia czynności wątroby*, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej*, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		zapalenie skóry, wykwity polekowe, wyprysk, pokrzywka	rumień wielopostaciowy	złuszczające zapalenie skóry*, zespół Stevensa-Johnsona*

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane według częstości występowania*			
	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból stawów, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększone stężenie mocznika we krwi, obecność krwi w moczu, obecność urobiliny w moczu, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie ciał ketonowych w moczu		ostre uszkodzenie nerek*, zaburzenia czynności nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		dyskomfort w klatce piersiowej, zmęczenie		

*Działania te, zgłoszone po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, wystąpiły w przypadku dawek i schematów dawkowania różniących się od opisanych w ChPL

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania peramiwiru u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat) z niepowikłaną gripą włączonych do badania klinicznego był zbliżony do profilu zgłaszanego u dorosłych. Częstymi działaniami niepożądanymi niezgłaszanymi u dorosłych były: wysypka w miejscu wstrzyknięcia, podwyższona temperatura ciała, przekrwienie błony bębenkowej, nadmierna aktywność psychoruchowa i świąd.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia związanego z ostrym przedawkowaniem peramiwiru u ludzi. Leczenie przedawkowania powinno obejmować ogólne środki wspomagające, w tym monitorowanie parametrów życiowych i obserwację stanu klinicznego pacjenta.

Peramiwir jest wydalany z organizmu przez nerki i może być usunięty na drodze hemodializy. Nie ma specjalnej odtrutki do leczenia przedawkowania tego leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania wewnętrznego, inhibitory neuraminidazy, kod ATC: J05AH03

Mechanizm działania

Peramiwir jest inhibitorem neuraminidazy wirusa grypy – enzymu, który uwalnia cząsteczki wirusa z błony plazmatycznej zakażonych komórek i jest także istotny dla wprowadzenia wirusa do niezakażonych komórek, co powoduje jego dalsze rozprzestrzenianie w organizmie.

Aktywność *in vitro*

Hamowanie neuraminidazy następowało przy bardzo małych stężeniach peramiwiru *in vitro*, przy wartościach mediany stężenia hamującego 50% (IC₅₀) wynoszących 0,13 nanomola (nM) do 0,99 nM przeciw szczepom A i B wirusa grypy.

Oporność

W badaniu klinicznym, w którym 245 pacjentów było zakażonych w punkcie początkowym grypą A/H1N1 z mutacją H275Y, mediana wartości początkowych IC₅₀ dla peramiwiru, oseltamiwiru i zanamiwiru wynosiła odpowiednio 51,0 nM, 487,6 nM i 0,95 nM.

W badaniach klinicznych mutacja H275Y była jedyną związaną z opornością, pojawiającą się w trakcie leczenia mutacją w genie neuraminidazy, która występowała w wirusie uzyskanym od więcej niż jednego pacjenta leczonego peramiwirem (u 9 z 481 [1,9%] osób zakażonych wirusem grypy A/H1N1).

Oporność krzyżowa

Substytucja H275Y jest związana ze zmniejszoną wrażliwością na peramiwir i oseltamiwir. Może wystąpić także oporność krzyżowa między peramiwirem i oseltamiwirem lub zanamiwirem.

Badania kliniczne

Niepowikłana grypa u dorosłych

W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w Japonii oceniano jednorazowe podanie dożylnie peramiwiru 300 mg lub 600 mg lub placebo w ciągu 30 minut u pacjentów w wieku od 20 do 64 lat z niepowikłaną grypą. Pacjenci kwalifikowali się do udziału w badaniu, jeżeli występowała u nich gorączka powyżej 38°C i uzyskali dodatni wynik szybkiego testu na obecność antygenu wirusa grypy oraz występowały u nich co najmniej dwa z następujących objawów: kaszel, objawy ze strony nosa, ból gardła, ból mięśni, dreszcze/poty, złe samopoczucie, zmęczenie lub ból głowy.

Leczenie w ramach badania rozpoczynano w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów. Od pacjentów uczestniczących w badaniu wymagano samooceny objawów grypy jako „brak”, „łagodnie”, „umiarkowane” lub „ciężkie” dwa razy na dobę. Pierwszorzędowy punkt końcowy, czas do złagodzenia objawów, zdefiniowano jako liczbę godzin od rozpoczęcia stosowania badanego leku do rozpoczęcia 24-godzinnego okresu, w którym wszystkie siedem objawów grypy (kaszel, ból gardła, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból głowy, gorączka, ból mięśni i zmęczenie) nie występowało lub występowało na poziomie nie większym niż łagodny przez co najmniej 21,5 godziny.

Populacja osób chorych na grypę zgodna z planowanym leczeniem (ang. intent to treat influenza population, ITTI) obejmowała 296 pacjentów chorych na grypę potwierdzoną metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. polymerase chain reaction, PCR). Wśród 97 pacjentów zakwalifikowanych do grupy otrzymującej peramiwir w dawce 600 mg 99% było zakażonych wirusem grypy typu A (podtypy H1 i H3; odpowiednio 71% i 26%), a 1% wirusem grypy typu B. Po zakwalifikowaniu u 85% z 296 pacjentów uzyskano złożony wskaźnik objawów grypy <15. Średnia temperatura podczas kwalifikacji do badania wynosiła 38,6°C (pod pachą). Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności z badania 0722T0621 (populacja ITTI)

	Peramiwir 600 mg n=97	Placebo n=100
Czas do złagodzenia objawów mediana (godziny) (95% CI)	59,9 (54,4; 68,1)	81,8 (68,0; 101,5)
Czas do przywrócenia prawidłowej temperatury mediana (godziny) (95% CI)	30,2 (25,9; 31,9)	42,4 (32,9; 46,5)

CI = przedział ufności

Niepowikłana grypa u dzieci i młodzieży w wieku 2-17 lat

Bezpieczeństwo stosowania peramiwiru oceniano w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą aktywny lek, w którym uczestniczyło 110 pacjentów z niepowikłaną gripą otrzymujących jednorazową dawkę peramiwiru w ramach otwartej próby (600 mg u pacjentów w wieku od 13 do 17 lat i 12 mg/kg do maksymalnej dawki 600 mg u pacjentów w wieku od 2 do 12 lat) lub oseltamiwir podawany doustnie dwa razy na dobę przez 5 dni. Populacja ITTI obejmowała 84 pacjentów z gripą potwierdzoną metodą PCR. Wśród 93 pacjentów zakwalifikowanych do grupy otrzymującej peramiwir 43% było zakażonych wirusem grypy typu A (podtypy H1N1 i H3N2; odpowiednio 54% i 46%), a 27% wirusem grypy typu B. Randomizację dla peramiwiru i oseltamiwiru przeprowadzono w proporcji 4:1. Leczenie podawano lub rozpoczynano w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów grypy. Drugorzędowym punktem końcowym była skuteczność (czas do ustąpienia gorączki; czas do ustąpienia objawów grypy, replikacja wirusa, wrażliwość wirusa).

U pacjentów otrzymujących peramiwir mediana czasu do złagodzenia połączonych objawów grypy wynosiła 79,0 godzin, a mediana czasu do przywrócenia prawidłowej temperatury (poniżej 37°C) wynosiła około 40,0 godzin.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych, w których jednorazowe dawki dożylnie peramiwiru podawano pacjentom z niepowikłaną gripą, uczestniczyło kilku pacjentów w wieku 65 lat i starszych (n=10).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Alpivab w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu grypy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Parametry farmakokinetyczne po dożylnym podaniu peramiwiru (dawki 0,17 do 2 razy większe od zalecanej) wykazywały liniową zależność między dawką a parametrami ekspozycji (maksymalne stężenie w surowicy [C_{max}] i pole powierzchni pod krzywą [AUC]). Po podaniu dożylnym jednorazowej dawki peramiwiru 600 mg przez 30 minut C_{max} osiągnięto pod koniec infuzji.

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* peramiwir wiąże się z białkami osocza ludzkiego w stopniu mniejszym niż 30%.

Na podstawie analizy farmakokinetycznej populacji objętość dystrybucji kompartmentu centralnego wynosiła 12,56 l.

Metabolizm

Peramiwir nie jest w znaczącym stopniu metabolizowany u ludzi.

Eliminacja

Okres półtrwania peramiwiru po podaniu dożylnym zdrowym osobom jednorazowej dawki 600 mg wynosi około 20 godzin. Peramiwir jest wydalany głównie przez nerki. Klirens nerkowy peramiwiru w stanie niezmienionym stanowi około 90% całkowitego klirensu.

Specjalne grupy pacjentów

Rasa

W symulacjach dotyczących podawania jednorazowej dawki 600 mg przewidywana wartość AUC u Azjatów (AUC_{0-24} 88 800 ng•h/ml) była nieco wyższa w porównaniu z osobami innej rasy niż azjatycka (AUC_{0-24} 77 200 ng•h/ml).

Płeć

Farmakokinetyka peramiwiru po wstrzyknięciu domięśniowym dawki 600 mg była podobna u mężczyzn i u kobiet, przy czym wartość $AUC_{0-\infty}$ wynosiła odpowiednio 76 600 ng•h/ml i 101 000 ng•h/ml, a wartość C_{max} 27 760 ng/ml i 34 710 ng/ml.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę peramiwiru oceniano w badaniu u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat z niepowikłaną grypą. Pobieranie próbek do badań farmakokinetycznych w tym badaniu ograniczono do około 3 godzin po podaniu peramiwiru. Farmakokinetyka peramiwiru u pacjentów w wieku od 2 do 17 lat (otrzymujących 12 mg/kg mc. lub 600 mg w zależności od wieku i masy ciała) i u zdrowych dorosłych (otrzymujących 600 mg) była podobna (tabela 5).

Tabela 5: Parametry farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży

Grupa wiekowa		N	C_{max} (ng/ml)	AUC_{-last} (ng•h/ml)
2 lata – <7 lat	Średnia (SD)	28	53 600 (26 200)	74 000 (30 000)
	Średnia geometryczna		47 400	68 100
	%CV		48,9	40,6
7 lat – <13 lat	Średnia (SD)	39	66 800 (35 400)	87 000 (40 800)
	Średnia geometryczna		61 200	81 000
	%CV		53,0	46,8
13 lat – <18 lat	Średnia (SD)	20	54 300 (17 900)	72 400 (20 000)
	Średnia geometryczna		51 500	69 500
	%CV		33,0	27,6
2 lata – <18 lat	Średnia (SD)	87	59 700 (29 700)	79 500 (34 000)
	Średnia geometryczna		54 200	74 000
	%CV		49,8	42,7

SD = odchylenie standardowe; CV = współczynnik zmienności

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetykę peramiwiru oceniano u 20 osób w podeszłym wieku (> 65 lat) po podaniu jednorazowej, dożylnej dawki peramiwiru 4 mg/kg mc.. Zakwalifikowani pacjenci w podeszłym wieku mieli od 65 do 79 lat, średni wiek wynosił 70,1 lat, a klirens kreatyniny (równanie Cockcrofta-Gaulta) $CrCl_{cg}$ od 82,8 ml/min do 197,9 ml/min. Farmakokinetyka u osób w podeszłym wieku była podobna do farmakokinetyki u osób niebędących w podeszłym wieku. Średnie maksymalne stężenia

peramiwiru były o około 10% większe u pacjentów w podeszłym wieku po podaniu jednorazowej dawki w porównaniu z młodymi dorosłymi (odpowiednio 22 647 vs. 20 490 ng/ml). Ekspozycja (AUC_{0-12}) na peramiwir po podaniu jednorazowej dawki była o około 33% większa u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi dorosłymi (odpowiednio 61 334 vs. 46 200 ng•h/ml).

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu u pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek i pacjentów z prawidłową czynnością nerek podawano dożylnie jednorazową dawkę peramiwiru 2 mg/kg mc. Pomiary stężenia kreatyniny w surowicy wykorzystano do obliczenia klirensu kreatyniny (równanie Cockcrofta-Gaulta). Średnia wartość $AUC_{0-\infty}$ zwiększyła się o 28%, 302% i 412% u pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym odpowiednio 50-79, 30-49 i 10-29 ml/min. Hemodializa rozpoczęta po upływie 2 godzin od podania dawki leku zmniejszyła ogólnoustrojową ekspozycję na peramiwir o 73-81%.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki peramiwiru u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie drogi eliminacji peramiwiru nie przewiduje się istotnych klinicznie zmian w farmakokinetyce peramiwiru u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Peramiwir nie miał działania teratogennego w badaniach rozwoju zarodków i płodów u szczurów i królików ani nie miał wpływu na krycie i płodność u szczurów w dawkach do 600 mg/kg/dobę, po których ekspozycja była około 8-krotnie większa niż w przypadku zalecanych dawek klinicznych u ludzi. Jednak w badaniu rozwoju zarodków i płodów, w których matki otrzymywały ciągłe infuzje peramiwiru od 6-17 dnia ciąży w dawkach 50, 400 lub 1 000 mg/kg/dobę, zaobserwowano związany z dawką wzrost częstości występowania zmniejszenia brodawek nerkowych i rozszerzenia moczowodów. Znaczenie teratologiczne tych ustaleń jest niejasne.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości peramiwiru podawanego we wstrzyknięciu dożylnym.

Peramiwir nie miał działania mutagennego ani klastogennego w serii badań *in vitro* i *in vivo*.

Ostrą martwicę nerek stwierdzono u królików w dawkach ≥ 200 mg/kg, przy czym poziom, przy którym nie obserwuje się szkodliwego działania (ang. no observed adverse effect level, NOAEL), ustalono w licznych badaniach na 100 mg/kg/dobę.

Przeprowadzono dwutygodniowe badania toksyczności po podaniu doustnym u młodych szczurów i królików i czterotygodniowe badanie toksyczności po podaniu dożylnym u młodych szczurów. Ogólnie zaobserwowano nefrotoksyczność u królików, nie zaobserwowano nieprzewidywanej toksyczności ani żadnego innego toksycznego działania na narządy docelowe u młodych zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Kwas solny (do dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

5 lat

Po rozcieńczeniu

Wykazano, że produkt leczniczy zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną po pierwszym otwarciu przez 72 godziny w temperaturze 5°C i 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia należy zastosować produktu natychmiast po rozcieńczeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, za zapewnienie odpowiedniego czasu i warunków przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialność ponosi użytkownik. Na ogół czas ten wynosi maksymalnie 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, o ile rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysta szklana fiolka (typu I) z powlekanym gumowym korkiem bromobutylovym, aluminiowym zamknięciem i zdejmowanym wieczkiem.

Wielkość opakowania: 3 fiolki do jednorazowego użycia.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące umiarkowania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podczas przygotowywania produktu Alpiant należy stosować technikę aseptyczną w celu uniknięcia niezamierzonego zanieczyszczenia mikrobiologicznego.

W celu przygotowania rozcieńczonego roztworu peramiwiru należy postępować według poniższych instrukcji:

- Sprawdzić zamknięcie każdej fiolki. Nie stosować, jeżeli zamknięcie jest uszkodzone lub jeżeli w ogóle go nie ma.
- Obejrzeć koncentrat peramiwiru 10 mg/ml. Musi być bezbarwny i nie może zawierać cząstek stałych.
- Jeżeli pacjent otrzymuje 600 mg peramiwiru, wymagana objętość koncentratu peramiwiru wynosi 60 ml (3 fiolki po 20 ml). W przypadku dawki 300 mg peramiwiru potrzebne jest 30 ml (1½ fiolki) koncentratu peramiwiru, a w przypadku dawki 200 mg – tylko 20 ml (1 fiolka). Do odpowiedniego dostosowania dawki u dzieci o masie ciała poniżej 50 kg może być konieczne zastosowanie części zawartości fiolki.
- Dodać odmierzoną objętość koncentratu peramiwiru do pojemnika do infuzji.
- Rozcieńczyć wymaganą dawkę koncentratu peramiwiru w roztworze do infuzji chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub 4,5 mg/ml (0,45%), 5% roztworze dekstrozy lub roztworze Ringera z mleczanami do objętości 100 ml.
- Podawać rozcieńczony roztwór w infuzji dożylniej trwającej 15 do 30 minut.
- Po przygotowaniu rozcieńczonego roztworu peramiwiru należy natychmiast go podać lub przechowywać w lodówce (2°C do 8°C) przez maksymalnie 24 godziny. W przypadku przechowywania w lodówce, przed podaniem należy pozostawić rozcieńczony roztwór peramiwiru do osiągnięcia temperatury pokojowej, a następnie natychmiast go podać.
- Po upływie 24 godzin niezaużyty rozcieńczony roztwór peramiwiru należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1269/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

13/04/2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LEZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Medicinal Product no longer authorised

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY I ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Medicinal Product no longer authorised

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road
Speke
Liverpool
L24 9GR
WIELKA BRYTANIA

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURLD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Medicinal Product no longer authorised

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Medicinal Product no longer authorised

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alpivab 200 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
peramiwir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml koncentratu zawiera 10 mg peramiwiru (zasady bezwodnej).
Każda fiolka 20 ml zawiera 200 mg peramiwiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Kwas solny (do dostosowania pH)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
3 fiolki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie po rozcieńczeniu

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1269/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCI

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA FIOŁKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alpivab 200 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
peramiwir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml koncentratu zawiera 10 mg peramiwiru (zasady bezwodnej).
Każda fiolka 20 ml zawiera 200 mg peramiwiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Kwas solny (do dostosowania pH)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie po rozcieńczeniu

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1269/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

--

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

--

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Medicinal Product no longer authorised

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Alpivab 200 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji peramiwir

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Alpivab i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Alpivab
3. Jak podawać lek Alpivab
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Alpivab
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Alpivab i w jakim celu się go stosuje

Alpivab zawiera substancję czynną peramiwir, która należy do grupy leków zwanych inhibitorami neuraminidazy. Leki te zapobiegają rozprzestrzenianiu się wirusa grypy w organizmie.

Alpivab stosuje się w leczeniu dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat chorych na grypę, która nie jest na tyle ciężka, aby wymagała hospitalizacji.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Alpivab

Kiedy nie stosować leku Alpivab

- jeśli pacjent ma uczulenie na peramiwir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed otrzymaniem leku Alpivab, ponieważ może być konieczna modyfikacja dawki leku.

Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji skórnej lub reakcji alergicznych po podaniu leku Alpivab. Objawy mogą obejmować obrzęk skóry lub gardła, trudności w oddychaniu, pęcherzową wysypkę lub złuszczenie skóry. Patrz punkt 4.

Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia nietypowego zachowania po podaniu leku Alpivab. Objawami mogą być: dezorientacja, problemy z myśleniem lub omamy. Patrz punkt 4.

Dzieci i młodzież

Alpivab nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Lek Alpivab a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Nie należy podawać żywych atenuowanych szczepionek przeciw grypie w ciągu 48 godzin po przyjęciu leku Alpivab. Alpivab może uniemożliwić prawidłowe działanie tych szczepionek.

Ciąża i karmienie piersią

Należy poinformować lekarza, jeżeli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią. Lekarz udzieli porady, czy można stosować Alpivab w okresie ciąży lub czy należy przerwać karmienie piersią na krótki okres po otrzymaniu leku Alpivab.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Alpivab wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Alpivab zawiera sól

Lek ten zawiera 212,4 mg sodu (główny składnik soli kuchennej/stołowej) w każdej dawce złożonej z 3 fiolek. Odpowiada to 10,6% zalecanej maksymalnej dawki dobowej sodu w diecie osoby dorosłej.

3. Jak podawać lek Alpivab

Alpivab jest podawany przez fachowy personel medyczny w dawce jednorazowej w ciągu 2 dni od wystąpienia objawów grypy. Najpierw jest rozcieńczany, a następnie podawany dożylnie w infuzji (kroplówce) trwającej 15 do 30 minut.

- Dorośli i młodzież (w wieku od 13 lat) otrzymują 600 mg (3 fioleki leku Alpivab).
- Dzieci w wieku od 2 lat i o masie ciała 50 kg lub więcej otrzymują 600 mg (3 fioleki leku Alpivab).
- Dzieci w wieku od 2 lat i o masie ciała poniżej 50 kg otrzymują 12 mg na kg masy ciała.
- U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może być konieczne zmniejszenie dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast skonsultować się z lekarzem w razie wystąpienia któregoś z następujących działań niepożądanych:

Rzadko: mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 1 000 osób:

- ciężka wysypka skórna z pęcherzami lub bez pęcherzy i gorączka.

Częstość nieznaną: nie może być określona na podstawie dostępnych danych:

- bardzo ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i złuszczone zapalenie skóry.

Te reakcje skórne są zagrażającymi życiu wysypkami z gorączką i pęcherzami oraz mogą wpływać na błonę wyścielającą jamę ustną i narządy płciowe.

- ciężkie reakcje alergiczne, w tym ciężki wstrząs alergiczny z objawami, takimi jak swędząca wysypka, obrzęk gardła i języka, trudności w oddychaniu, zawroty głowy i wymioty.

Inne działania niepożądane występują z następującą częstością:

Często: mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób:

- małe stężenia pewnego rodzaju białych krwinek zwanych neutrofilami,
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej w badaniach krwi,
- nudności (mdłości), wymioty.

Niezbyt często: mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób:

- zmniejszony apetyt,
- zmniejszone stężenie albumin, glukozy, aktywności dehydrogenazy mleczanowej w badaniach krwi;
- zwiększone stężenie chlorków, potasu, sodu, kwasu moczowego, całkowitego białka, aktywności gamma-glutamylotransferazy, fosfokinazy kreatynowej, stężenie mocznika, kreatyniny w badaniach krwi;
- bezsenność,
- osłabienie odczuwania dotyku lub czucia,
- nietypowe odczucia, takie jak klucie, mrowienie i swędzenie,
- nieostre widzenie,
- wydłużony czas czynności komory serca, mierzony w badaniu EKG,
- ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej,
- zapalenie błony wyścielającej żołądek,
- zapalenie skóry, wyprysk, wysypka, pokrzywka,
- ból stawów,
- obecność urobiliny w moczu,
- zwiększone stężenie ciał ketonowych w moczu,
- dyskomfort w klatce piersiowej, zmęczenie.

Częstość nieznaną: nie może być określona na podstawie dostępnych danych:

- nietypowe zachowanie, majaczenie,
- zaburzenia czynności wątroby,
- zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej w badaniach krwi,
- ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia czynności nerek.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat

Działania niepożądane były podobne do tych, jakie wystąpiły osób dorosłych, ale obejmowały też następujące działania:

Często: mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób:

- wysypka w miejscu wstrzyknięcia,
- gorączka,
- zaczerwienienie błony bębenkowej w uchu,
- niepokój,
- swędzenie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Alpivab

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Po rozcieńczeniu sporządzony roztwór leku Alpivab należy natychmiast podać lub przechowywać w lodówce (2°C do 8°C) przez maksymalnie 24 godziny.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Alpivab

- Substancją czynną leku jest peramiwir.
Każda fiolka 20 ml zawiera 200 mg peramiwiru. 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg peramiwiru (zasady bezwodnej).
- Pozostałe składniki to: sodu chlorek, woda do wstrzykiwań, kwas solny (do dostosowania pH), sodu wodorotlenek (do dostosowania pH).

Jak wygląda lek Alpivab i co zawiera opakowanie

Alpivab to przezroczysty, bezbarwny, jałowy koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Jest dostarczany w przezroczystych, szklanych fiolkach z powlekanym gumowym korkiem, aluminiowym zamknięciem i zdejmowanym wieczkiem.

Każde pudełko zawiera 3 fiolki.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Seqirus Vaccines Limited
Gaskill Road, Speke
Liverpool
L24 9GR
Wielka Brytania

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Podczas przygotowywania leku Alpivab należy stosować technikę aseptyczną w celu uniknięcia zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Roztwór nie zawiera konserwantów ani środków przeciwbakteryjnych. Nie mieszać ani nie podawać infuzji leku Alpivab z innymi lekami podawanymi dożylnie.

W celu sporządzenia rozcieńczonego roztworu leku Alpivab należy postępować według poniższych instrukcji w podanej kolejności:

1. Sprawdzić zamknięcie każdej fiolki. Nie stosować, jeżeli zamknięcie jest uszkodzone lub jeżeli w ogóle go nie ma.
2. Obejrzeć koncentrat leku Alpivab. Musi być bezbarwny i nie może zawierać cząstek stałych.
3. Jeżeli pacjent otrzymuje 600 mg peramiwiru, wymagana objętość koncentratu Alpivab wynosi 60 ml (3 fiolki po 20 ml). W przypadku dawki 300 mg peramiwiru potrzebne jest 30 ml (1½ fiolki) koncentratu Alpivab, a w przypadku dawki 200 mg – tylko 20 ml (1 fiolka). Do odpowiedniego dostosowania dawki u dzieci o masie ciała poniżej 50 kg może być konieczne zastosowanie części zawartości fiolki.
4. Dodać odmierzoną objętość koncentratu Alpivab do pojemnika do infuzji.
5. Rozcieńczyć wymaganą dawkę koncentratu Alpivab w roztworze do infuzji: 0,9% roztworu sodu 9 mg/ml (0,9%) lub 4,5 mg/ml (0,45%), 5% roztworze dekstrozy lub roztworze Ringera z mleczanami do objętości 100 ml.
6. Podawać rozcieńczony roztwór w infuzji dożylnej trwającej 15 do 30 minut.
7. Po przygotowaniu rozcieńczonego roztworu Alpivab należy natychmiast go podać lub przechowywać w lodówce (2°C do 8°C) przez maksymalnie 24 godziny. W przypadku przechowywania w lodówce, przed podaniem należy pozostawić rozcieńczony roztwór Alpivab do osiągnięcia temperatury pokojowej, a następnie natychmiast go podać.
8. Po upływie 24 godzin niezaużyty rozcieńczony roztwór Alpivab należy wyrzucić.

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Medicinal Product no longer authorised