LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

▼Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uudet turvallisuutta koskevat tiedot. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan mahdollisista epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alpivab 200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄ

20 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 200 mg peramiviiria.
Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää 10 mg peramiviiria (vedettömänä).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 0,154 millimoolia (mmol) eli 3,54 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Alpivab on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille komplisoitumattoman influenssan hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Alpivab annetaan kerta-annoksena laskimoon 48 tunnin kuluessa influenssaoireiden alkamisesta.

Peramiviirin suositeltu kerta-annos laskimoon määräytyy iän ja painon mukaan taulukon 1 mukaisesti.

Taulukko 1: Peramiviiriannos iän ja painon mukaan

Ikä ja paino	**Suositeltu kerta-annos**
Vähintään 2-vuotiaat lapset ja paino < 50 kg	12 mg/kg
Vähintään 2-vuotiaat lapset ja paino ≥ 50 kg	600 mg
Aikuiset ja nuoret (vähintään 13-vuotiaat)	600 mg

Iäkkäät
Annosta ei tarvitse muuttaa iän perusteella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta
Annosta on pienennettävä aikuisille ja nuorille (vähintään 13-vuotiaille), joiden absoluuttinen glomerulussuodatusnopeus (GFR) on alle 50 ml/min, taulukon 2 mukaisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Taulukko 2: Peramiviiriannos aikuisille ja nuorille (vähintään 13-vuotiaille ja vähintään 50 kg painaville) absoluuttisen GFR:n mukaan

Absoluuttinen glomerulussuodatusnopeus (GFR)*	Suositeltu kerta-annos
≥50	600 mg
30–49	300 mg
10–29	200 mg

*Absoluuttinen GFR ei ole mukautettu kehon pinta-alan mukaan

Peramiviiri annetaan kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville ja hemodialyysihoitoa saaville aikuisille ja nuorille (vähintään 13-vuotiaille ja vähintään 50 kg painaville) dialyysin jälkeen munuaistoiminnan mukaan mukautetulla annoksella (taulukko 2).

Annossuosituksia alle 13-vuotiaille tai alle 50 kg painaville munuaisten vajaatoimintaa sairastaville lapsille ja nuorille ei voida tehdä, koska heistä ei ole riittävästi kliinistä tietoa.

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

Pediatriset potilaat
Peramiviirin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Alpivab annetaan laskimoon 15–30 minuuttia kestävänä infuusiona.
Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vakavat yliherkkyysreaktiot

Peramiviirin käytön yhteydessä on raportoitu anafylaktisista reaktioista ja vakavista ihoreaktioista (kuten erythema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä) (ks. kohta 4.8). Jos peramiviiri-infuusion aikana ilmenee yliherkkyysreaktio, infuusio on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito on aloitettava.

Neuropsykiatriset tapahtumat

Peramiviiria saaneilla influenssapotilailla on ilmoitettu deliriumin, hallusinaatioiden ja poikkeavan käyttäytymisen esiintymisestä. Näitä tapahtumia on raportoitu ensisijaisesti pediatrisilla potilailla, ja ne ovat usein alkaneet äkillisesti sekä lievittyneet nopeasti. Peramiviirin osuutta näihin tapahtumiin ei ole vahvistettu. Influenssapotilaita on seurattava huolella poikkeavan käyttäytymisen varalta.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Peramiviiria saaneilla influenssapotilailla on raportoitu akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, munuaisten vajaatoimintaa, munuaisten vajaatoiminnan esiastetta, munuaisten toimintahäiriöitä,

anuriaa, nefriittiä ja veren kreatiniinipitoisuuden suurenemista. Useimmat tapaukset esiintyivät iäkkäillä potilailla, joilla oli muita samanaikaisia sairauksia ja useita samanaikaisia lääkehoitoja. Peramiviirin osuutta näihin tapahtumiin ei ole vahvistettu. Influenssapotilaita, joilla on muitakin sairauksia, on seurattava huolella munuaistoiminnan suhteen.

Kliinisten tietojen rajoitukset

Kerta-annoksena annetun peramiviirin teho komplisoitumattoman influenssan hoidossa osoitettiin yhdessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 300 aikuispotilasta Japanissa vuosien 2007/2008 influenssakauden aikana. Suositeltu kerta-annos 600 mg laskimoon lyhensi mediaaniaikaa oireiden lievittymiseen 21 tunnilla (ks. kohta 5.1).

Saatavissa olevat tiedot eivät tue sitä johtopäätöstä, että peramiviiri olisi tehokas influenssa B:tä tai komplisoitunutta influenssaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Resistenssi peramiviirille

H275Y-mutaation sisältävien A/H1N1-influenssavirusten herkkyys peramiviirille ja oseltamiviirille on heikentynyt. Kliinisessä tutkimuksessa peramiviirista ei voitu osoittaa olevan tilastollisesti merkitsevää kliinistä hyötyä lumelääkkeeseen nähden potilailla, joilla oli H275Y-mutaation sisältävä A/H1N1-virusinfektio. Saatavissa olevat tiedot herkkyydestä influenssalääkkeille on otettava huomioon päätettäessä peramiviirin käytöstä (ks. kohta 5.1).

Bakteeri-infektioriski

Peramiviirin tehosta muiden taudinaiheuttajien kuin influenssavirusten aiheuttamissa sairauksissa ei ole näyttöä. Vakavat bakteeri-infektiot voivat alkaa influenssan kaltaisilla oireilla, tai ne voivat esiintyä samanaikaisesti influenssan aikana tai olla sen komplikaatioita. Peramiviirin ei ole osoitettu estävän tällaisia komplikaatioita.

Apuaineet

Lääkevalmiste sisältää 212,4 mg natriumia 3 injektiopulloa kohden, mikä vastaa 10,6 % Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemasta aikuisten päivittäisestä natriumin enimmäisannoksesta 2 g.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Peramiviirin ja muiden lääkevalmisteiden välisten yhteisvaikutusten mahdollisuus on pieni peramiviirin tunnettujen eliminaatioreitin perusteella.

Elävien heikennettyjen influenssarokotteiden antoa 48 tunnin sisällä Alpivabin annosta ei suositella, sillä on olemassa teoreettinen riski, että peramiviiri voi heikentää rokotteen immunogeenisuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Peramiviirin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa tietoja tai niitä on vain vähän (alle 300 raskaudesta).

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

Varotoimena peramiviirin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Saatavissa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet peramiviirin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneisiin/vauvoihin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko peramiviirihoito tai jätetäänkö se aloittamatta ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Peramiviirin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavissa tietoja. Eläinkokeissa peramiviiri ei vaikuttanut paritteluun eikä hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Peramiviirilla ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn tai vaikutus on vähäpätöinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Merkittävimpiä peramiviiriin liittyviä vakavia haittavaikutuksia ovat anafylaksia ja ihoreaktiot, kuten erythema multiforme ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä.
Kliinisissä lääketutkimuksissa oli mukana 467 aikuispotilasta, joilla oli komplisoitumaton influenssa ja jotka saivat 600 mg peramiviiria kerta-annoksena laskimoon. Näillä potilailla yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia olivat neutrofiilimäärän väheneminen (3,2 %) ja pahoinvointi (2,4 %).

Taulukko haittavaikutuksista

Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000) ja hyvin harvinainen (< 1/10 000).

Taulukko 3: Haittavaikutukset tutkimuksissa, joissa tutkittiin peramiviiria komplisoitumatonta influenssaa sairastavien aikuispotilaiden hoidossa

Elinluokka	**Haittavaikutus yleisyyden mukaan***			
	Yleinen	**Melko harvinainen**	**Harvinainen**	**Tuntematon**
Veri ja imukudos	neutrofiilimäärän väheneminen			
Immuunijärjestelmä				anafylaktinen reaktio*, anafylaktinen sokki*

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Elinluokka	Haittavaikutus yleisyyden mukaan*			
	Yleinen	**Melko harvinainen**	**Harvinainen**	**Tuntematon**
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuden suureneminen	ruokahalun väheneminen, veren albumiinipitoisuuden väheneminen, veren kloridipitoisuuden suureneminen, veren glukoosipitoisuuden väheneminen, veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuden väheneminen, veren kaliumpitoisuuden suureneminen, veren natriumpitoisuuden suureneminen, veren virtsahappopitoisuuden suureneminen, kokonaisproteiinipitoisuuden suureneminen		
Psyykkiset häiriöt		unettomuus		poikkeava käyttäytyminen*, delirium*
Hermosto		hypestesia, parestesia		
Silmät		näön sumeneminen		
Sydän		pidentynyt QT-aika EKG:ssä		
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi, oksentelu	ylävatsakipu, vatsavaivat, gastriitti		
Maksa ja sappi		gammaglutamyylitransferaasiarvon suureneminen		maksan toimintahäiriö*, alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen*, aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen*
Iho ja ihonalainen kudos		dermatiitti, lääkeaineihottuma, ekseema, urtikaria	erythema multiforme	eksfoliatiivinen dermatiitti*, Stevens-Johnsonin oireyhtymä*
Luusto, lihakset ja sidekudos		artralgia, veren kreatiinifosfokinaasipitoisuuden suureneminen		
Munuaiset ja virtsatiet		veren ureapitoisuuden suureneminen, veren esiintyminen virtsassa, urobiliinin esiintyminen virtsassa, veren kreatiniinipitoisuuden		akuutti munuaisvaurio*, munuaisten vajaatoiminta*

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Elinluokka	Haittavaikutus yleisyyden mukaan*			
	Yleinen	**Melko harvinainen**	**Harvinainen**	**Tuntematon**
		suureneminen, virtsan ketoniaineiden määrän lisääntyminen		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		epämukava tunne rinnassa, uupumus		

*Näitä tapahtumia esiintyi myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä eri annoksilla ja antoaikatauluilla kuin mitä on kuvattu valmisteyhteenvedossa.

Pediatriset potilaat
Tutkimukseen osallistuneilla pediatrisilla potilailla (2–17-vuotiailla), joilla oli komplisoitumaton influenssa, peramiviirin turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla ilmoitettu turvallisuusprofiili. Yleisiä haittavaikutuksia, joita ei havaittu aikuisilla, olivat injektiokohdan ihottuma, kuume, tärykalvon hyperemia, psykomotorinen hyperaktiivisuus ja kutina.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V mainitun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

4.9 Yliannostus

Peramiviirin akuutista yliannostuksesta ihmisille ei ole kokemuksia. Yliannostuksen hoidon tulee muodostua yleisistä tukitoimenpiteistä, mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu.

Peramiviiri poistuu erittymällä munuaisten kautta, ja se voidaan poistaa hemodialyysin avulla. Tämän lääkkeen yliannostuksen hoitoon ei ole erityistä vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet, neuraminidaasin estäjät, ATC-koodi: J05AH03

Vaikutusmekanismi

Peramiviiri on influenssaviruksen neurominidaasientsyymin estäjä. Neurominidaasientsyymi vapauttaa viruspartikkeleita infektoituneiden solujen solukalvolta, ja se on myös tärkeä viruksen tunkeutumiselle infektoitumattomiin soluihin, mikä johtaa tautia aiheuttavien virusten leviämiseen muualle elimistöön.

In vitro -vaikutus

Neurominidaasin esto ilmeni hyvin pienillä peramiviiripitoisuuksilla *in vitro*: 50-prosenttisesti estävän lääkeainepitoisuuden (IC_{50}) mediaani oli 0,13–0,99 nM influenssa A- ja B-kantoja vastaan.

Resistenssi
Kliinisessä lääketutkimuksessa, jossa lähtötilanteessa 245 potilaalla oli H275Y-mutaation sisältävän A/H1N1-influenssaviruksen aiheuttama infektio, lähtötilanteen IC_{50}-arvojen mediaani oli peramiviirille 51,0 nM, oseltamiviirille 487,6 nM ja tsanamiviirille 0,95 nM.

Kliinisissä lääketutkimuksissa H275Y oli ainoa neuraminidaasigeenin hoitoperäinen resistenssimutaatio, joka havaittiin useammalta kuin yhdeltä peramiviirihoitoa saaneelta potilaalta eristetystä viruksesta (9 potilaalta 481:stä [1,9 %] potilaasta, joilla oli A/H1N1-influenssaviruksen aiheuttama infektio).

Ristiresistenssi
H275Y-substituutioon liittyy heikentynyt herkkyys peramiviirille ja oseltamiviirille. Ristiresistenssiä peramiviirin ja oseltamiviirin tai tsanamiviirin välillä voi myös ilmetä.

Kliiniset tutkimukset

Komplisoitumaton influenssa aikuisilla
Japanissa tehdyssä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa arvioitiin 30 minuuttia kestävänä infuusiona laskimoon annettua kerta-annosta 300 mg tai 600 mg peramiviiria tai lumelääkettä 20–64-vuotiailla potilailla, joilla oli komplisoitumaton influenssa. Potilaat soveltuivat tutkimukseen, jos heillä oli kuumetta yli 38 °C ja positiivinen tulos influenssaviruksen antigeenipikatestistä sekä vähintään kaksi seuraavista oireista: yskä, nenäoireet, kurkkukipu, lihaskipu, vilunväreet/hikoilukohtaukset, huonovointisuus, väsymys tai päänsärky.

Tutkimushoito aloitettiin 48 tunnin sisällä oireiden alkamisesta. Tutkimukseen osallistuvat potilaat arvioivat itse oireitaan asteikolla ”ei mitään”, ”lieviä”, ”kohtalaisia” tai ”vaikeita” kahdesti päivässä. Ensisijainen päätetapahtuma eli aika oireiden lievittymiseen määriteltiin tunteina tutkimuslääkkeen aloittamisesta sen 24 tunnin jakson alkamiseen asti, jolloin kaikki seitsemän influenssaoiretta (yskä, kurkkukipu, nenän tukkoisuus, päänsärky, kuume, lihaskipu ja väsymys) joko hävisivät tai ne olivat vaikeusasteeltaan enintään lieviä vähintään 21,5 tunnin ajan.

Tutkimusaikeen mukaiseen influenssapotilaiden tutkimuspopulaatioon (ITTI) kuului 296 potilasta, joilla oli polymeraasiketjureaktioon perustuvalla testillä (PCR-testillä) varmistettu influenssa. Peramiviiria 600 mg saaneeseen ryhmään osallistuneista 97 potilaasta 99 %:lla oli influenssa A -virusinfektio (71 %:lla H1-alatyyppi ja 26 %:lla H3-alatyyppi) ja 1 %:lla influenssa B -virusinfektio. Tutkimukseen otettaessa 85 %:lla 296 potilaasta influenssaoireiden yhdistetty pistemäärä oli < 15. Keskimääräinen kuume tutkimukseen otettaessa oli 38,6 °C (kainalosta mitattu). Tärkeimmät tehoa kuvaavat tulokset on esitetty taulukossa 4.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Taulukko 4: Tutkimuksen 0722T0621 tärkeimmät tehoa koskevat tulokset (ITTI-tutkimuspopulaatio)

	Peramiviiri 600 mg n = 97	**Lumelääke** n = 100
Aika oireiden lievittymiseen mediaani (tuntia) (95 %:n CI)	59,9 (54,4; 68,1)	81,8 (68,0; 101,5)
Aika normaalin lämpötilan mediaanin palaamiseen (tuntia) (95 %:n CI)	30,2 (25,9; 31,9)	42,4 (32,9; 46,5)

CI = luottamusväli

Komplisoitumaton influenssa 2–17-vuotiailla pediatrisilla potilailla
Peramiviirin turvallisuutta on arvioitu satunnaistetussa, vakiolääkkeellä kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 110 komplisoitumatonta influenssaa sairastavaa potilasta. Potilaat saivat avoimena hoitona kerta-annoksen peramiviiria (13–17-vuotiaille 600 mg ja 2–12-vuotiaille 12 mg/kg

enimmäisannoksen ollessa 600 mg) tai suun kautta oseltamiviiria kahdesti vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan. ITTI-tutkimuspopulaatiossa oli mukana 84 potilasta, joilla oli PCR-testillä varmistettu influenssa. Peramiviiria saaneeseen ryhmään osallistuneista 93 potilaasta 43 %:lla oli influenssa A -virusinfektio (54 %:lla H1-alatyyppi ja 46 %:lla H3-alatyyppi) ja 27 %:lla influenssa B -virusinfektio. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 4:1 saamaan joko peramiviiria tai oseltamiviiria. Hoito annettiin tai aloitettiin 48 tunnin kuluessa influenssaoireiden alkamisesta. Teho (aika kuumeen häviämiseen; aika influenssaoireiden paranemiseen, viruksen erittymiseen, virusherkkyyteen) oli toissijainen päätetapahtuma.

Peramiviiria saaneilla potilailla mediaaniaika heidän influenssaoireiden yhdistelmänsä lievittymiseen oli 79,0 tuntia ja mediaaniaika normaalin lämpötilan (alle 37 °C) palaamiseen oli noin 40,0 tuntia.

Iäkkäät potilaat
Kliinisissä lääketutkimuksissa, joissa komplisoitumatonta influenssaa sairastaville potilaille annettiin kerta-annos peramiviiria laskimoon, oli mukana vain vähän vähintään 65-vuotiaita potilaita (n = 10).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Alpivabin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän influenssan hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Laskimoon (i.v.) annetun peramiviirin (suositeltua annosta 0,172 kertaa suurempi annos) jälkeen mitatut farmakokineettiset parametrit osoittivat, että annoksen ja altistumisparametrien (huippupitoisuus seerumissa [C_{max}] ja pitoisuuspinta-ala [AUC]) välinen suhde on lineaarinen. C_{max}-pitoisuus saavutettiin infuusion lopussa sen jälkeen, kun laskimoon oli annettu kerta-annoksena 600 mg peramiviiria 30 minuuttia kestävänä infuusiona.

Jakautuminen

Peramiviiri sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin alle 30-prosenttisesti *in vitro*. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella sentraalinen jakautumistilavuus oli 12,56 l.

Biotransformaatio

Peramiviiri ei metaboloidu ihmisessä merkittävissä määrin.

Eliminaatio

Laskimoon annetun peramiviirin eliminaation puoliintumisaika terveillä tutkittavilla, jotka saivat 600 mg peramiviiria kerta-annoksena, on noin 20 tuntia. Peramiviiri eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. Muuttumattoman peramiviirin munuaispuhdistuman osuus on noin 90 % kokonaispuhdistumasta.

Erityispotilasryhmät

Syntyperä
600 mg:n kerta-annoksen simulaatiokokeissa aasialaisten ennustettu AUC-arvo (AUC_{0-24} 88,800 ng•h/ml) oli hieman suurempi kuin muiden kuin aasialaisten (AUC_{0-24} 77,200 ng•h/ml).

Sukupuoli
Lihakseen (i.m.) annetun 600 mg:n injektion jälkeen peramiviirin farmakokinetiikka oli samankaltainen miehillä ja naisilla: $AUC_{0-\infty}$ oli miehillä 76 600 ng•hr/ml ja naisilla 101 000 ng•hr/ml ja C_{max} oli miehillä 27 760 ng/ml ja naisilla 34 710 ng/ml.

Pediatriset potilaat
Peramiviirin farmakokinetiikkaa on arvioitu tutkimuksessa, jossa oli mukana 2–17-vuotiaita komplisoitumatonta influenssaa sairastavia pediatrisia potilaita. Farmakokineettiset näytteet otettiin tässä tutkimuksessa ainoastaan noin 3 tunnin kuluttua peramiviirin annosta. Peramiviirin farmakokinetiikka oli samankaltainen 2–17-vuotiailla (joille annettiin 12 mg/kg tai 600 mg iän ja painon mukaan) ja terveillä aikuisilla (joille annettiin 600 mg) (taulukko 5).

Taulukko 5: Farmakokineettiset parametrit pediatrisilla potilailla

Ikäryhmä		**N**	**C_{max} (ng/ml)**	**$AUC_{viimeinen}$ (ng•h/ml)**
2 vuotta – < 7 vuotta	Keskiarvo (SD)	28	53 600 (26 200)	74 000 (30 000)
	Geometrinen keskiarvo		47 400	68 100
	CV %		48,9	40,6
7 vuotta – < 13 vuotta	Keskiarvo (SD)	39	66 800 (35 400)	87 000 (40 800)
	Geometrinen keskiarvo		61200	81 000
	CV %		53,0	46,8
13 vuotta – < 18 vuotta	Keskiarvo (SD)	20	54 300 (17 900)	72 400 (20 000)
	Geometrinen keskiarvo		51 500	69 500
	CV %		33,0	27,6
2 vuotta – < 18 vuotta	Keskiarvo (SD)	87	59 700 (29 700)	79 500 (34 000)
	Geometrinen keskiarvo		54 200	74 000
	CV %		49,8	42,7

SD = keskihajonta; CV = variaatiokerroin

Iäkkäät
Peramiviirin farmakokinetiikkaa arvioitiin 20 iäkkäällä potilaalla (> 65-vuotiaita) kerta-annoksena laskimoon annetun peramiviirin 4 mg/kg jälkeen. Tutkimuksessa mukana olleet iäkkäät potilaat olivat 65–79-vuotiaita (keski-ikä 70,1 vuotta), ja heidän kreatiniinipuhdistumansa (Cockcroft–Gaultin kaavan mukaan laskettuna) $CrCl_{cg}$ oli 82,8–197,9 ml/min. Iäkkäiden potilaiden farmakokinetiikka oli samanlainen kuin muiden kuin iäkkäiden potilaiden. Peramiviirin keskimääräinen huippupitoisuus oli noin 10 % suurempi iäkkäillä potilailla kerta-annoksen jälkeen nuoriin aikuisiin verrattuna (22 647 ng/ml vs. 20 490 ng/ml). Peramiviirialtistus (AUC_{0-12}) kerta-annoksen jälkeen oli noin 33 % suurempi iäkkäillä potilailla nuoriin aikuisiin verrattuna (61 334 ng•hr/ml vs. 46 200 ng•hr/ml).

Munuaisten vajaatoiminta
Tutkimuksessa, jossa oli mukana eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita ja sellaisia potilaita, joilla oli normaali munuaistoiminta, potilaille annettiin laskimoon kerta-annos peramiviiria 2 mg/kg. Kreatiniinipuhdistuma laskettiin (Cockcroftin–Gaultin kaavalla) seerumin kreatiniinipitoisuuden mittausten avulla. Keskimääräinen $AUC_{0-\infty}$ suureni 28 % potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 50–79 ml/min, 302 % potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 30–49 ml/min, ja 412 % potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 10–29 ml/min. Kaksi tuntia peramiviirin annon jälkeen aloitettu hemodialyysi vähensi peramiviirin systeemistä altistusta 73–81 %.

Maksan vajaatoiminta
Peramiviirin farmakokinetiikkaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu. Peramiviirin farmakokinetiikassa ei odoteta olevan kliinisesti merkityksellisiä muutoksia maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla peramiviirin eliminaatioreitin perusteella.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Peramiviiri ei ollut teratogeeninen rotilla ja kaniineilla tehdyissä alkion/sikiön kehitystä koskevissa tutkimuksissa, eikä sillä ollut vaikutusta rottien paritteluun eikä hedelmällisyyteen, kun annokset olivat enintään 600 mg/kg/vrk, joka on noin 8-kertainen ihmiselle kliiniseen käyttöön suositeltuihin annoksiin verrattuna. Eräässä rotilla tehdyssä alkion/sikiön kehitystä koskevassa tutkimuksessa havaittiin kuitenkin annosriippuvaista munuaisnystyjen pienenemisen ja virtsanjohtimien laajenemisen esiintyvyyden lisääntymistä. Tutkimuksessa emot saivat peramiviiria jatkuvana infuusiona tiineyden päivästä 6–17 alkaen annoksella 50, 400 tai 1000 mg/kg/vrk. Näiden havaintojen teratologinen merkitys on epäselvä.

Karsinogeenisuustutkimuksia laskimoon annetusta peramiviiri-injektiosta ei ole tehty.

Peramiviiri ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimussarjassa.

Kaniineilla havaittiin akuuttia munuaisnekroosia annoksilla, jotka olivat ≥ 200 mg/kg; selkeän haittavaikutuksettoman annostason (NOAEL) osoitettiin olevan 100 mg/kg/vrk useissa tutkimuksissa.

Nuorilla rotilla ja kaniineilla tehtiin kahden viikon pituisia oraalisia toksisuustutkimuksia, ja nuorilla rotilla tehtiin neljän viikon pituinen i.v.-toksisuustutkimus. Yleensä ottaen nefrotoksisuutta havaittiin kaniineilla, eikä mitään odottamatonta toksisuutta havaittu. Nuorilla eläimillä ei myöskään todettu minkään muun kohde-elimen toksisuutta.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

5 vuotta

Laimennuksen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen stabiliteetin on osoitettu säilyvän 72 tuntia 5 °C:n ja 25 °C:n lämpötilassa Mikrobiologiselta kannalta laimennettu lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja hyväksytysti aseptisissa olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.
Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkkaasta lasista (tyyppi I) valmistettu injektiopullo, jossa on pinnoitettu bromobutyylikumisuljin, alumiinisinetti ja irti napsautettava korkki.

Pakkauskoko: 3 kertakäyttöistä injektiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Alpivabin valmistuksessa on noudatettava aseptista tekniikkaa tahattoman mikrobikontaminaation estämiseksi.

Valmista laimennettu peramiviiriliuos seuraavasti:

- Tarkasta kunkin injektiopullon sinetti. Älä käytä, jos sinetti on rikki tai se puuttuu.
- Tarkasta 10 mg/ml:n peramiviirikonsentraatti silmämääräisesti. Sen kuuluu olla väritön, eikä siinä saa näkyä hiukkasia.
- Jos potilaalle annetaan 600 mg peramiviiria, peramiviirikonsentraattia tarvitaan 60 ml (kolme 20 ml:n injektiopulloa). Jos annos on 300 mg peramiviiria, peramiviirikonsentraattia tarvitaan 30 ml (1,5 injektiopulloa), ja 200 mg:n annokseen tarvitaan vain 20 ml (1 injektiopullo). Alle 50 kg painaville lapsille sopivan annoksen säätöön saatetaan tarvita vain pieniä määriä injektiopullosta.
- Lisää mitattu määrä peramiviirikonsentraattia infuusiosäiliöön.
- Laimenna tarvittava annos peramiviirikonsentraattia 9 mg/ml:n (0,9-prosenttinen) tai 4,5 mg/ml:n (0,45-prosenttinen) natriumkloridi-infuusioliuokseen, 5-prosenttiseen dekstroosiliuokseen tai Ringerin laktaattiliuokseen niin että tilavuudeksi saadaan 100 ml.
- Anna laimennettu liuos laskimoon 15–30 minuuttia kestävänä infuusiona.
- Anna laimennettu peramiviiriliuos välittömästi tai säilytä sitä jääkaapissa (2–8 °C) enintään 24 tunnin ajan. Jos laimennettu peramiviiriliuos on säilytetty jääkaapissa, anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi ja anna sitten välittömästi.
- Hävitä käyttämättä jäänyt laimennettu peramiviiriliuos 24 tunnin kuluttua.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BioCryst Ireland Limited
Atlantic Avenue
Westpark Business Campus
Shannon
V14 YX01
Irlanti
Puh: +353 1223 3541
Sähköposti: safety@biocryst.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1269/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUSIMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13/04/2018

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. LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ KOSKEVAT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road
Speke
Liverpool
L24 9GR
ISO-BRITANNIA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tämän valmisteen ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alpivab 200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
peramiviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 10 mg peramiviiria (vedettömänä).
Jokainen 20 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg peramiviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
3 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon laimennuksen jälkeen

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

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

--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1269/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alpivab 200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
peramiviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 10 mg peramiviiria (vedettömänä).
Jokainen 20 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg peramiviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon laimennuksen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILLA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

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

--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1269/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

--

15. KÄYTTÖOHJEET

--

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Alpivab 200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
peramiviiri

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

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks.kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Alpivab on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Alpivabia
3. Miten Alpivabia annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Alpivabin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

1. Mitä Alpivab on ja mihin sitä käytetään

Alpivabin vaikuttava aine on peramiviiri, joka kuuluu lääkeryhmään nimeltä neuraminidaasin estäjät. Ne estävät influenssaviruksen leviämistä elimistöön.

Alpivabia käytetään aikuisilla ja vähintään 2-vuotiailla lapsilla influenssan hoitoon, kun influenssa ei ole niin vaikea, että se edellyttäisi sairaalahoitoa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Alpivabia

Sinulle ei saa antaa Alpivabia

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Alpivabia, jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta. Lääkärin tulee ehkä muuttaa lääkkeen annosta.

Kerro välittömästi lääkärille, jos saat vakavia ihoreaktioita tai allergisia reaktioita Alpivabin antamisen jälkeen. Tällaisia oireita voivat olla ihon ja nielun turvotus, hengitysvaikeudet, rakkulaihottuma tai ihon kuoriutuminen. Ks. kohta 4.

Kerro välittömästi lääkärille, jos käyttäytymisesi on poikkeavaa Alpivabin antamisen jälkeen. Tällaisia oireita voivat olla sekavuus, ajattelun vaikeudet tai aistiharhat. Ks. kohta 4.

Lapset ja nuoret

Alpivabia ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Alpivab

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Eläviä heikennettyjä influenssarokotteita ei saa antaa 48 tuntiin Alpivab-hoidon jälkeen, sillä Alpivab voi estää näiden rokotteiden tehoa.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille, jos olet raskaana tai imetät. Lääkäri neuvoo, voidaanko sinulle antaa Alpivabia raskauden aikana tai pitääkö sinun lopettaa imetys lyhyeksi aikaa Alpivabin saamisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Alpivab ei todennäköisesti vaikuta kykyysi ajaa tai käyttää koneita.

Alpivab sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää 212,4 mg natriumia (ruokasuolan pääainesosa) jokaisessa 3 injektiopulloa käsittävässä annoksessa. Tämä vastaa 10,6 % aikuisen suositellusta päivittäisestä natriumin enimmäisannoksesta.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

3. Miten Alpivabia annetaan

Alpivabin antaa terveydenhuollon ammattilainen kerta-annoksena 2 päivän kuluessa influenssaoireiden alkamisesta. Se laimennetaan ensin ja annetaan sitten 15–30 minuuttia kestävänä infuusiona (tiputuksena) laskimoon.

- Aikuisten ja nuorten (vähintään 13-vuotiaiden) annos on 600 mg (3 Alpivab-injektiopulloa).
- Vähintään 2-vuotiaiden vähintään 50 kg painavien lasten annos on 600 mg (3 Alpivab-injektiopulloa).
- Vähintään 2-vuotiaiden alle 50 kg painavien lasten annos on 12 mg painokiloa kohden.
- Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta on ehkä pienennettävä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos saat jotain seuraavista haittavaikutuksista:

Harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta)
- vaikea ihottuma, johon voi liittyä rakkuloita ja kuumetta

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
- hyvin vaikeat ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja kesivä ihotulehdus. Tällaiset ihoreaktiot ovat hengenvaarallisia ihottumia, joihin liittyy kuumetta ja rakkuloita, ja ne voivat kohdistua suun ja sukupuolielinten limakalvoihin.

- vaikeat allergiset reaktiot, kuten vaikea allerginen sokkireaktio, jonka oireina on mm. kutiava ihottuma, nielun ja kielen turpoaminen, hengitysvaikeudet, pyörrytys ja oksentelu

Muut haittavaikutukset ja niiden yleisyys:

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)
- veren erään valkosolutyypin, neutrofiilien, vähäinen määrä
- verikokeissa osoitettu laktaattidehydrogenaasipitoisuuden suureneminen
- pahoinvointi, oksentelu

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)
- ruokahalun väheneminen
- verikokeissa osoitettu albumiini-, glukoosi- ja laktaattidehydrogenaasipitoisuuksien väheneminen
- verikokeissa osoitettu kloridi-, kalium-, natrium-, virtsahappo-, kokonaisproteiini-, gammaglutamyylitransferaasi-, kreatiinifosfokinaasi-, urea- ja kreatiniinipitoisuuden suureneminen
- unettomuus
- tuntoaistin heikentyminen
- epätavalliset tuntemukset, kuten pistely, kihelmöinti ja kutina
- sumentunut näkö
- sydänsähkökäyrästä (EKG) mitattu sydämen kammion sähköisen toiminnan keston pidentyminen
- ylävatsakipu, vatsavaivat
- vatsakalvon tulehdus
- ihotulehdus, ekseema, ihottuma, nokkosihottuma
- nivelsärky
- urobiliinin esiintyminen virtsassa
- virtsan ketoaineiden määrän lisääntyminen
- epämukava tunne rinnassa, uupumus

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
- poikkeava käyttäytyminen, sekavuustila
- maksan toimintahäiriö
- verikokeissa osoitettu alaniiniaminotransferaasi- ja aspartaattiaminotransferaasipitoisuuksien suureneminen
- äkillinen munuaisvaurio, munuaisten vajaatoiminta

Vähintään 2-vuotiaat lapset ja nuoret
Haittavaikutukset olivat samankaltaisia, mutta myös seuraavia esiintyi:
Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)
- pistoskohdan ihottuma
- kuume
- tärykalvon punoitus
- rauhattomuus
- kutina

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

5. Alpivabin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (”EXP”) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Anna laimennettu Alpivab-liuos välittömästi; muutoin säilytä sitä jääkaapissa (2–8 °C) enintään 24 tunnin ajan.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Alpivab sisältää

- Vaikuttava aine on peramiviiri.
  Jokainen 20 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg peramiviiria. Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää 10 mg peramiviiria (vedettömänä).
- Muut aineet ovat natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Alpivab on kirkas, väritön steriili infuusiokonsentraatti, liuosta varten. Se toimitetaan kirkkaasta lasista valmistetussa injektiopullossa, jossa on pinnoitettu bromobutyylikumisuljin, alumiinisinetti ja irti napsautettava korkki.

Yksi pakkaus sisältää 3 injektiopulloa.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Myyntiluvan haltija
BioCryst Ireland Limited
Atlantic Avenue
Westpark Business Campus
Shannon
V14 YX01
Irlanti
Puh: +353 1223 3541
Sähköposti: safety@biocryst.com

Valmistaja
Seqirus Vaccines Limited
Gaskill Road, Speke
Liverpool
L24 9GR
Iso-Britannia

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Noudata aseptista tekniikkaa Alpivabin valmistuksessa tahattoman mikrobikontaminaation estämiseksi. Liuoksessa ei ole säilöntäaineita eikä antibakteerisia aineita. Älä sekoita Alpivabia muiden lääkkeiden kanssa tai anna muita lääkkeitä samassa infuusiossa.

Valmista laimennettu Alpivab-liuos seuraavien ohjeiden mukaan:
1. Tarkasta kunkin injektiopullon sinetti. Älä käytä, jos sinetti on rikki tai se puuttuu.
2. Tarkasta Alpivab-konsentraatti. Sen kuuluu olla väritön, eikä siinä saa näkyä hiukkasia.
3. Jos potilaalle annetaan 600 mg peramiviiria, Alpivab-konsentraattia tarvitaan 60 ml (kolme 20 ml:n injektiopulloa). Jos annos on 300 mg peramiviiria, Alpivab-konsentraattia tarvitaan 30 ml (1,5 injektiopulloa), ja 200 mg:n annokseen tarvitaan vain 20 ml (1 injektiopullo). Alle 50 kg painaville lapsille sopivan annoksen säätöön saatetaan tarvita vain pieniä määriä injektiopullosta.
4. Lisää mitattu määrä Alpivab-konsentraattia infuusiosäiliöön.
5. Laimenna tarvittava annos Alpivab-konsentraattia 9 mg/ml (0,9-prosenttinen) tai 4,5 mg/ml (0,45-prosenttinen) natriumkloridi-infuusioliuokseen, 5-prosenttiseen dekstroosiliuokseen tai Ringerin laktaattiliuokseen niin, että tilavuudeksi saadaan 100 ml.
6. Anna laimennettu liuos laskimoon 15–30 minuuttia kestävänä infuusiona.
7. Anna laimennettu Alpivab-liuos välittömästi tai säilytä sitä jääkaapissa (2–8 °C) enintään 24 tunnin ajan. Jos laimennettu Alpivab-liuos on säilytetty jääkaapissa, anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi ja anna sitten välittömästi.
8. Hävitä käyttämättä jäänyt laimennettu Alpivab-liuos 24 tunnin kuluttua.

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa