

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Alpivab 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 20 ml koncentrata sadrži 200 mg peramivira.

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 10 mg peramivira (bezvodna osnova).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan mililitar koncentrata sadrži 0,154 milimola (mmol) natrija, što odgovara količini od 3,54 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Alpivab je indiciran za liječenje nekomplikirane gripe u odraslih i djece u dobi od dvije godine i više (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Alpivab je potrebno primijeniti kao jednokratnu intravensku dozu unutar 48 sati od početka pojavljivanja simptoma gripe.

Preporučena jednokratna intravenska doza peramivira ovisi o dobi i tjelesnoj težini, kao što je prikazano u tablici 1.

Tablica 1: Doza peramivira na osnovi dobi i tjelesne težine

Dob i tjelesna težina	Preporučena jednokratna doza
Djeca u dobi od dvije ili više godina i <50 kg	12 mg/kg
Djeca u dobi od dvije ili više godina i ≥50 kg tjelesne težine	600 mg
Odrasli i adolescenti (13 godina i više)	600 mg

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze na osnovi dobi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Dozu treba smanjiti za odrasle i adolescente (13 godina i više), s apsolutnom brzinom glomerularne filtracije (GFR) manjom od 50 ml/min, kao što je prikazano u tablici 2 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Tablica 2: Doza peramivira za odrasle i adolescente (s ≥ 13 godina i ≥ 50 kg) na temelju apsolutnog GFR-a

Apsolutna brzina glomerularne filtracije (GFR)*	Preporučena jednokratna doza
≥ 50	600 mg
od 30 do 49	300 mg
od 10 do 29	200 mg

*Apsolutni GFR nije prilagođen za površinu tijela

U odraslih i adolescenata (s ≥ 13 godina i ≥ 50 kg) s kroničnim oštećenjem funkcije bubrega koji se podvrgavaju hemodijalizi peramivir treba primjenjivati nakon dijalize u dozi prilagođenoj funkciji bubrega (tablica 2).

Nisu dostupni dostatni klinički podaci za djecu i adolescente mlađe od 13 godina ili s tjelesnom težinom manjom od 50 kg s oštećenjem funkcije bubrega kako bi se mogla dati preporuka za doziranje.

Oštećenje jetre

U bolesnika s oštećenjem jetre nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost peramivira u djece u dobi do dvije godine još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Alpivab se primjenjuje intravenskom infuzijom u trajanju od 15 do 30 minuta. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ozbiljne reakcije preosjetljivosti

Pri primjeni peramivira prijavljene su anafilaktičke reakcije i ozbiljne kožne reakcije (uključujući multififormni eritem, toksičnu epidermalnu nekrolizu i Stevens-Johnsonov sindrom) (vidjeti dio 4.8). Ako tijekom infuzije peramivira dođe do reakcije preosjetljivosti, potrebno je odmah prekinuti infuziju i uvesti odgovarajuće mjere.

Neuropsihijatrijski događaji

U bolesnika oboljelih od gripe koji su primili peramivir prijavljeni su delirij, halucinacije i neuobičajeno ponašanje. Ti su događaji zabilježeni ponajprije među pedijatrijskim bolesnicima te je često došlo do njihova naglog nastanka i brzog prestanka. Nije utvrđen doprinos peramivira tim događajima. Bolesnike oboljele od gripe potrebno je pomno promatrati kako bi se uočili znakovi neuobičajenog ponašanja.

Smanjena funkcija bubrega

U bolesnika oboljelih od gripe koji su primali peramivir zabilježeni su akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega, prerenalno zatajenje bubrega, poremećaj funkcije bubrega, anurija, nefritis te povišena razina kreatinina u krvi. Većina slučajeva zabilježena je u starijih bolesnika s komorbiditetima i pri istodobnoj primjeni više lijekova. Nije utvrđen doprinos peramivira tim događajima. U bolesnika oboljelih od gripe i s već postojećim bolestima potrebno je pomno pratiti funkciju bubrega.

Ograničenja kliničkih podataka

Djelotvornost peramivira u liječenju nekomplikirane gripe primjenom jednokratne doze dokazana je u jednom placebo kontroliranom ispitivanju provedenom na 300 odraslih bolesnika u Japanu tijekom sezone gripe 2007./2008. Preporučena jednokratna intravenska doza od 600 mg dovela je do skraćivanja medijana vremena potrebnog za ublažavanje simptoma za 21 sat (vidjeti dio 5.1).

Dostupni podaci ne idu u prilog zaključku da je peramivir djelotvoran u bolesnika s virusom gripe tipa B ili u bolesnika s kompliciranom gripom.

Otpornost na peramivir

Virusi gripe tipa A/H1N1 koji sadržavaju mutaciju H275Y imaju smanjen u osjetljivost na peramivir i oseltamivir. U kliničkom se ispitivanju nije mogla dokazati ni jedna statistički značajna klinička korist peramivira u odnosu na placebo u bolesnika zaraženih virusom gripe tipa A/H1N1 koji sadržava mutaciju H275Y. Pri odlučivanju o primjeni peramivira potrebno je uzeti u obzir dostupne informacije o osjetljivosti na lijekove za gripu (vidjeti dio 5.1).

Rizik od bakterijskih infekcija

Nema dokaza o djelotvornosti peramivira u bilo kojoj drugoj bolesti prouzročenoj tvarima koje nisu virusi gripe. Ozbiljne bakterijske infekcije mogu u početku imati simptome slične gripi ili mogu biti prisutne zajedno s gripom ili se pojaviti kao njezina komplikacija. Nije dokazano da peramivir sprječava takve komplikacije.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 212,4 mg natrija u tri bočice, što odgovara 10,6 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Na temelju poznatog eliminacijskog puta peramivira, mogućnost interakcije peramivira s drugim lijekovima niska je.

Ne preporučuje se primjena živih atenuiranih cjepiva protiv gripe prije isteka 48 sati nakon davanja lijeka Alpivab zbog teoretskog rizika da bi peramivir mogao smanjiti imunogenost cjepiva.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje podaci o primjeni peramivira u trudnica ili je njihova količina ograničena (manje od 300 ishoda trudnoće).

Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavanje uporabe peramivira tijekom trudnoće.

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci pokazali su da se u životinja peramivir izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje / suzdržati se od liječenja peramivrom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učincima peramivira na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama peramivir nije imao učinak na parenje ili plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Peramivir ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najvažnije ozbiljne nuspojave povezane s peramivrom u bolesnika jesu anafilaksa i kožne reakcije, uključujući multififormni eritem i Stevens-Johnsonov sindrom.

Od 467 odraslih ispitanika s nekomplikiranom gripom koji su primili jednokratnu intravensku dozu od 600 mg peramivira u kliničkim ispitivanjima, najčešće uočene nuspojave bile su smanjenje broja neutrofila (3,2 %) i mučnina (2,4 %).

Tablični popis nuspojava

Učestalost se određuje prema slijedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$).

Tablica 3: Nuspojave u ispitivanjima peramivira za liječenje nekomplikirane gripe u odraslih

Klasifikacija organskih sustava (SOC)	Nuspojave prema učestalosti*			
	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	smanjen broj neutrofila			
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaktička reakcija*, anafilaktički šok*

Klasifikacija organskih sustava (SOC)	Nuspojave prema učestalosti*			
	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	povišena razina laktat-dehidrogenaze u krvi	smanjen apetit, smanjena razina albumina u krvi, povišena razina klorida u krvi, smanjena razina glukoze u krvi, smanjena razina laktat-dehidrogenaze u krvi, povišena razina kalija u krvi, povišena razina natrija u krvi, povišena razina mokraćne kiseline u krvi, povećanje ukupne količine proteina		
Psihijatrijski poremećaji		nesanica		neuobičajeno ponašanje*, delirij*
Poremećaji živčanog sustava		hipoestezija, parestezija		
Poremećaji oka		zamućen vid		
Srčani poremećaji		produljeni QT interval na elektrokardiogramu		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, povraćanje	bol u gornjem dijelu abdomena, nelagoda u abdomenu, gastritis		
Poremećaji jetre i žuči		povišena razina gama-glutamilttransferaze		poremećaj rada jetre*, povišena razina alanin aminotransferaze *, povišena razina aspartat aminotransferaze *
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		dermatitis, erupcija uzrokovana lijekom, ekcem, urtikarija	multiformni eritem	eksfolijativni dermatitis*, Stevens-Johnsonov sindrom*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija, povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		povišena razina ureje u krvi, prisutnost krvi u mokraći, prisutnost urobilina u mokraći, povišena razina kreatinina u krvi, povišena razina ketonskih tijela u mokraći		akutno oštećenje bubrega*, oštećenje funkcije bubrega*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		nelagoda u prsima, umor		

*Nuspojave zabilježene pri primjeni nakon davanja odobrenja koje su se javile pri dozama i rasporedu doziranja različitima od doza i rasporeda opisanih u sažetku opisa svojstava lijeka.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil peramivira u pedijatrijskih ispitanika (u dobi od 2 do 17 godina) s nekomplikiranom gripom koji su sudjelovali u kliničkom ispitivanju bio je sličan sigurnosnom profilu zabilježenom u odraslih. Česte nuspojave koje nisu zabilježene u odraslih bile su osip na mjestu injiciranja, pireksija, hiperemija timpanske membrane, psihomotorna hiperaktivnost i pruritus.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema iskustava akutnog predoziranja peramivirom u ljudi. Liječenje predoziranja treba se sastojati od općenitih potpornih mjera, uključujući praćenje vitalnih znakova i kliničkog stanja bolesnika.

Peramivir se uklanja bubrežnim izlučivanjem i može se ukloniti hemodijalizom. Ne postoji specifični antidot za liječenje predoziranja ovim lijekom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, inhibitori neuraminidaze
ATK oznaka: J05AH03

Mehanizam djelovanja

Peramivir je inhibitor neuraminidaze virusa gripe, enzima koji otpušta virusne čestice iz plazmatske membrane zaraženih stanica te je ujedno važan za prodiranje virusa u nezaražene stanice, što uzrokuje daljnje širenje zaraznog virusa u tijelu.

In vitro djelovanje

Do inhibicije neuraminidaze došlo je pri vrlo niskim koncentracijama peramivira *in vitro*, s medijanom vrijednosti inhibitorne koncentracije 50 % (IC₅₀) od 0,13 nanomola (nM) do 0,99 nM za sojeve gripe tipa A i B.

Otpornost

U kliničkom ispitivanju u kojemu je 245 ispitanika na početku liječenja bilo zaraženo virusom gripe tipa A/H1N1 koji sadržava mutaciju H275Y, medijan početne vrijednosti IC₅₀ za peramivir iznosio je 51,0 nM, za oseltamivir 487,6 nM i za zanamivir 0,95 nM.

U kliničkim je ispitivanjima mutacija H275Y bila jedina mutacija nastala tijekom liječenja povezana s otpornošću u genu neuraminidaze koja se pojavila u virusu dobivenom od više od jednog ispitanika liječenog peramivirom (u 9 od 481 [1,9 %] zaraženih virusom gripe tipa A/H1N1).

Unakrsna rezistencija

Supstitucija H275Y povezana je sa smanjenom osjetljivosti na peramivir i oseltamivir. Može doći i do unakrsne rezistencije između peramivira, oseltamivira i zanamivira.

Klinička ispitivanja

Nekomplicirana gripa u odraslih

Randomiziranim, multicentričnim, dvostruko slijepim ispitivanjem provedenim u Japanu ocjenjivala se jednokratna intravenska primjena peramivira od 300 mg ili 600 mg ili placebo, s trajanjem primjene od 30 minuta u ispitanika u dobi od 20 do 64 godine s nekompliciranom gripom. Ispitanici su ispunjavali uvjete ako su imali vrućicu veću od 38 °C i pozitivan brzi test za dokazivanje antigena virusa gripe, uz barem dva sljedeća simptoma: kašalj, nazalne simptome, grlobolju, mialgiju, zimicu/znojenje, malaksalost, umor ili glavobolju.

Ispitivano liječenje započelo je unutar 48 sati od pojavljivanja simptoma. Od ispitanika koji su sudjelovali u ispitivanju zahtijevalo se da dvaput dnevno samostalno procijene svoje simptome, i to kao: „nisu prisutni”, „blagi”, „umjereni” ili „teški”. Primarna mjera ishoda, vrijeme potrebno za ublažavanje simptoma, definirana je kao broj sati od početka primjene ispitivanog lijeka do početka 24-satnog razdoblja u kojem je svih sedam simptoma gripe (kašalj, grlobolja, začepljenost nosa, glavobolja, grozničavost, mialgija i umor) izostalo ili bilo prisutno na razini ne većoj od blage najmanje 21,5 sati.

Populacija koju se namjeravalo liječiti od gripe (engl. *intent to treat influenza, ITTI*) obuhvaćala je 296 ispitanika s gripom koja je potvrđena lančanom reakcijom polimeraze (PCR). Od 97 ispitanika u skupini koja je liječena dozom peramivira od 600 mg, 99 % je bilo zaraženo virusom gripe tip A (podtip H1 71 % i podtip H3 26 %), a 1 % virusom gripe tip B. Pri uključivanju u ispitivanje 85 % od 296 ispitanika imalo je ukupan rezultat simptoma gripe <15. Srednja vrijednost temperature pri uključivanju u ispitivanje iznosila je 38,6 °C (ispod pazuha). Ključni rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 4.

Tablica 4: Ključni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja 0722T0621 (populacija ITTI)

	Peramivir 600 mg n = 97	Placebo n = 100
Medijan vremena potrebnog za ublažavanje simptoma (sati) (95 % CI)	59,9 (54,4; 68,1)	81,8 (68,0; 101,5)
Medijan vremena potrebnog za ponovno postizanje normalne temperature (sati) (95 % CI)	30,2 (25,9; 31,9)	42,4 (32,9; 46,5)

CI = interval pouzdanosti

Nekomplicirana gripa u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 2 do 17 godina

Sigurnost peramivira ocijenjena je u randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju na 110 ispitanika s nekompliciranom gripom koji su podvrgnuti liječenju otvorenog tipa jednokratnom dozom peramivira (600 mg za ispitanike u dobi od 13 do 17 godina i 12 mg/kg do najveće doze od 600 mg u ispitanika u dobi od 2 do 12 godina) ili oralnom primjenom oseltamivira dvaput dnevno u razdoblju od pet dana. Populacija ITTI obuhvaćala je 84 ispitanika oboljela od gripe potvrđene lančanom reakcijom polimeraze. Od 93 ispitanika u skupini koja je liječena dozom peramivira, 43 % je bilo zaraženo virusom gripe tip A (podtip H1 54 % i podtip H3 46 %), a 27 % virusom gripe tip B. Randomizacija je bila 4:1 za peramivir i oseltamivir. Liječenje je primijenjeno ili započelo unutar 48 sati od pojavljivanja simptoma gripe. Sekundarna mjera ishoda bila je djelotvornost (vrijeme do prestanka vrućice, vrijeme do prestanka simptoma gripe, izlučivanje virusa, osjetljivost virusa).

U ispitanika koji su primali peramivir medijan vremena do ublažavanja kombiniranih simptoma gripe iznosio je 79,0 sati, a medijan vremena do ponovnog postizanja normalne temperature (niže od 37 °C) iznosio je približno 40,0 sati.

Stariji bolesnici

Kliničkim ispitivanjima u kojima su jednokratne intravenske doze peramivira primijenjene u bolesnika oboljelih od nekomplikirane gripe obuhvaćen je mali broj ispitanika u dobi od 65 godina i više (n = 10).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Alpivab u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju gripe (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetički parametri nakon intravenske (i.v.) primjene peramivira (od 0,17 do 2 puta veće od preporučene doze) pokazali su linearan odnos između parametara doze i izloženosti (najveća koncentracija u serumu [C_{max}] i područje ispod krivulje [AUC]). Nakon intravenske primjene jednokratne doze 600 mg peramivira tijekom 30 minuta, vrijednost C_{max} dosegnuta je na kraju infuzije.

Distribucija

In vitro vezivanje peramivira za proteine ljudske plazme manje je od 30 %. Na temelju analize populacijske farmakokinetike, središnji volumen distribucije iznosio je 12,56 L.

Biotransformacija

Ne dolazi do značajne metabolizacije peramivira u ljudi.

Eliminacija

Poluvijek eliminacije peramivira nakon intravenske primjene na zdravim ispitanicima u jednokratnoj dozi od 600 mg iznosi približno 20 sati. Glavni način eliminacije peramivira je putem bubrega. Bubrežni klirens nepromijenjenog peramivira iznosi približno 90 % ukupnog klirensa.

Posebne populacije

Rasa

U simulacijama jednokratne doze od 600 mg predviđeni AUC u bolesnika Azijaca (AUC_{0-24} 88 800 ng•h/ml) bio je nešto viši u odnosu na bolesnike koji nisu Azijci (AUC_{0-24} 77 200 ng•h/ml).

Spol

Farmakokinetika peramivira nakon intramuskularne (i.m.) injekcije od 600 mg bila je slična u muškaraca i žena s $AUC_{0-\infty}$ od 76 600 ng•hr/ml i 101 000 ng•hr/ml te C_{max} od 27 760 ng/ml i 34 710 ng/ml.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika peramivira ocijenjena je u ispitivanju na pedijatrijskim ispitanicima u dobi od 2 do 17 godina oboljelima od nekomplikirane gripe. Farmakokinetičko uzorkovanje u tom ispitivanju bilo je ograničeno na približno tri sata nakon primjene peramivira. Farmakokinetika peramivira u ispitanika u dobi od 2 do 17 godina (koji su primili 12 mg/kg ili 600 mg u skladu s dobi i tjelesnom težinom) i u zdravih odraslih ispitanika (koji su primili 600 mg) bila je slična (tablica 5).

Tablica 5: Farmakokinetički parametri u pedijatrijskih ispitanika

Dobna skupina		N	C_{max} (ng/ml)	$AUC_{posljednja}$ (ng•h/ml)
2 godine - <7 godina	Srednja vrijednost (SD)	28	53 600 (26 200)	74 000 (30 000)
	Geometrijska srednja vrijednost		47 400	68 100

	% CV		48,9	40,6
7 godina - <13 godina	Srednja vrijednost (SD)	39	66 800 (35 400)	87 000 (40 800)
	Geometrijska srednja vrijednost		61 200	81 000
	% CV		53,0	46,8
13 godina - <18	Srednja vrijednost (SD)	20	54 300 (17 900)	72 400 (20 000)
	Geometrijska srednja vrijednost		51 500	69 500
	% CV		33,0	27,6
2 godine - <18 godina	Srednja vrijednost (SD)	87	59 700 (29 700)	79 500 (34 000)
	Geometrijska srednja vrijednost		54 200	74 000
	% CV		49,8	42,7

SD = standardna devijacija; CV = koeficijent varijacije

Stariji bolesnici

Farmakokinetika peramivira ocijenjena je na 20 starijih bolesnika (>65 godina) nakon jednokratne intravenske doze peramivira od 4 mg/kg. Stariji ispitanici obuhvaćeni ispitivanjem bili su u dobi od 65 do 79 godina, srednje vrijednosti dobi od 70,1 godina, s vrijednosti klirensa kreatinina (Cockcroft-Gaultova formula) $CrCl_{CG}$ u rasponu od 82,8 ml/min do 197,9 ml/min. Farmakokinetika u starijih ispitanika bila je slična farmakokinetici u ispitanika koji nisu starije dobi. Srednje vrijednosti vršnih koncentracija peramivira nakon primjene jednokratne doze bile su približno 10 % više u starijih ispitanika (22 647 ng/ml) u odnosu na mlađe punoljetnike (20 490 ng/ml). Izloženost (AUC_{0-12}) peramiviru nakon jednokratne doze bila je približno 35 % veća u starijih ispitanika (61 334 ng•hr/ml) u odnosu na mlađe punoljetnike (46 200 ng•hr/ml).

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju na ispitanicima s različitim stupnjevima oštećenja bubrega i ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega primijenjena je jednokratna intravenska doza peramivira od 2 mg/kg. Mjerenja kreatinina u serumu upotrijebljena su za izračun vrijednosti klirensa kreatinina (Cockcroft-Gaultova jednadžba). Srednja vrijednost $AUC_{0-\infty}$ povećana je za 28 %, 302 % i 412 % u ispitanika s vrijednosti klirensa kreatinina od 50-79, 30-49 i 10-29 ml/min. Hemodijaliza koja je započela 2 sata nakon doziranja smanjila je sistemsku izloženost peramiviru za 73 % do 81 %.

Oštećenje jetre

Nije ispitana farmakokinetika peramivira u ispitanika s oštećenjem jetre. Ne očekuju se klinički bitne promjene u farmakokinetici peramivira u bolesnika s oštećenjem jetre na temelju načina eliminacije peramivira.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Peramivir se nije pokazao teratogenim u ispitivanjima embrio-fetalnog razvoja provedenima na štakorima i kunićima i nije imao učinak na parenje ili plodnost u štakora u dozi do 600 mg/kg/dan, pri čemu je izloženost bila približno osam puta veća od izloženosti u ljudi pri klinički preporučenoj dozi. Međutim, u ispitivanju embrio-fetalnog razvoja na štakorima, u kojemu su ženke primale neprestane infuzije peramivira od 6. do 17. dana gestacije u dozama od 50, 400 ili 1000 mg/kg/dan, zabilježen je porast incidencije smanjenja bubrežne papile i dilatacije mokraćovoda povezan s dozom. Nejasna je teratološka važnost tih nalaza.

Ispitivanja kancerogenosti intravenskom injekcijom peramivira nisu provedena.

Peramivir nije pokazao ni mutageno ni klastogeno djelovanje u nizu *in vitro* i *in vivo* testova.

Akutna nekroza bubrega utvrđena je u kunića pri dozama ≥ 200 mg/kg, s jasnom razinom pri kojoj nije primijećen štetan učinak (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) utvrđenom na 100 mg/kg/dan u više ispitivanja.

Ispitivanja oralne toksičnosti u trajanju od dva tjedna provedena su na mladunčadi štakora i kunića, a ispitivanje intravenske toksičnosti u trajanju od četiri tjedna provedeno je na mladunčadi štakora. Općenito, uočena je nefrotoksičnost u kunića, nije zabilježena neočekivana toksičnost te nije utvrđena nijedna druga toksičnost za ciljane organe u mladunčadi životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH vrijednosti)
kloridna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

5 godina

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizička stabilnost u primjeni dokazana je za razdoblje od 72 sata pri 5 °C i 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, proizvod je nakon razrjeđivanja potrebno odmah primijeniti. Ako se proizvod ne upotrijebi odmah, razdoblje i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika, a uobičajeno ne bi smjelo premašiti razdoblje od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena bočica (tip I) s obloženim čepom od bromobutilne gume, aluminijskim pokrovom i „flip-off“ zatvaračem.

Pakiranje od 3 bočice za jednokratnu uporabu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek Alpivab potrebno je pripremiti primjenom aseptične metode kako bi se spriječilo nehotično mikrobiološko onečišćenje.

Potrebno je slijediti sljedeće korake za pripremu razrijeđene otopine peramivira:

- Provjerite pokrov svake bočice. Ne upotrebljavajte proizvod ako je pokrov neispravan ili ga nema.

- Vizualno provjerite koncentrat peramivira od 10 mg/ml. Mora biti bezbojan i bez lebdećih čestica.
- Ako bolesnik prima 600 mg peramivira, potrebna količina koncentrata peramivira iznosi 60 ml (3 bočice, od kojih svaka sadrži 20 ml). Za dozu peramivira od 300 mg potrebno je 30 ml (1½ bočice) koncentrata peramivira, a za dozu od 200 mg samo 20 ml (1 bočica). Frakcije bočice mogu biti potrebne za odgovarajuću prilagodbu doze u djece s tjelesnom težinom manjom od 50 kg.
- Izmjerenu količinu koncentrata peramivira dodajte u spremnik infuzije.
- Potrebnu dozu koncentrata peramivira razrijedite otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) ili 4,5 mg/ml (0,45 %) za infuziju, 5-postotnom otopinom dekstroze ili otopinom Ringerova laktata do volumena od 100 ml.
- Primijenite razrijeđenu otopinu intravenskom infuzijom u trajanju od 15 do 30 minuta.
- Nakon što je razrijeđena otopina peramivira pripremljena, odmah je primijenite ili je čuvajte u hladnjaku (od 2 °C do 8 °C) najdulje 24 sata. Ako ste razrijeđenu otopinu peramivira čuvali u hladnjaku, ostavite je da dosegne sobnu temperaturu, a zatim odmah primijenite.
- Neiskorištenu razrijeđenu otopinu peramivira bacite nakon 24 sata.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1269/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

13/04/2018

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NE) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINAKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road
Speke
Liverpool
L24 9GR
UJEDINJENO KRALJEVSTVO

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtribusi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Alpivab 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju
peramivir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml koncentrata sadrži 10 mg peramivira (bezvodna osnova).
Jedna bočica od 20 ml sadrži 200 mg peramivira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev klorid
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH vrijednosti)
kloridna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
3 bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1269/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOČICE****1. NAZIV LIJEKA**

Alpivab 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju
peramivir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml koncentrata sadrži 10 mg peramivira (bezvodna osnova).
Jedna bočica od 20 ml sadrži 200 mg peramivira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev klorid
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH vrijednosti)
kloridna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1269/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

--

15. UPUTE ZA UPORABU

--

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Alpivab 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju peramivir

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Alpivab i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Alpivab
3. Kako se Alpivab primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Alpivab
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Alpivab i za što se koristi

Alpivab sadržava djelatnu tvar peramivir, koja pripada skupini lijekova pod nazivom inhibitori neuraminidaze. Ti lijekovi sprječavaju širenje virusa gripe u tijelu.

Alpivab se primjenjuje za liječenje odraslih i djece u dobi od 2 ili više godina oboljelih od gripe koja nije toliko ozbiljna da bi bilo potrebno bolničko liječenje.

2. Što morate znati prije nego što primite Alpivab

Ne smijete primiti Alpivab

- ako ste alergični na peramivir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što primite Alpivab ako imate smanjenu funkciju bubrega. Liječnik će možda morati prilagoditi Vašu dozu.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite ozbiljne reakcije na koži ili alergijske reakcije nakon primjene lijeka Alpivab. Simptomi mogu uključivati oticanje kože ili grla, otežano disanje, osip u obliku mjehurića ili ljuštenje kože. Pogledajte dio 4.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite neuobičajeno ponašanje nakon primjene lijeka Alpivab. Simptomi mogu uključivati smetenost, teškoće pri razmišljanju ili halucinacije. Pogledajte dio 4.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Alpivab ne preporučuje se u djece mlađe od 2 godine.

Drugi lijekovi i Alpivab

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Živa atenuirana cjepiva protiv gripe ne smiju se davati u razdoblju od 48 sati nakon liječenja lijekom Alpivab. To je stoga što Alpivab može spriječiti zadovoljavajuće djelovanje tih cjepiva.

Trudnoća i dojenje

Obavijestite svog liječnika ako ste trudni ili dojite. Liječnik će vas savjetovati o tome možete li primiti Alpivab za vrijeme trudnoće ili trebate li kratkoročno prekinuti dojenje nakon primjene lijeka Alpivab.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Alpivab promijeniti Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Alpivab sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 212,4 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u pojedinačnoj dozi koja se sastoji od triju bočica. To odgovara 10,6 % preporučenog maksimalnog dnevno unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako se Alpivab primjenjuje

Alpivab primjenjuje zdravstveni radnik u jednokratnoj dozi unutar dva dana od početka simptoma gripe. Prvo se razrjeđuje, a zatim se infuzijom (cijepom) daje u venu u trajanju od 15 do 30 minuta.

- Odrasli i adolescenti (13 godina i više) primaju 600 mg (3 bočice Alpivaba).
- Djeca u dobi od 2 ili više godina i tjelesne težine od 50 kg ili više primaju 600 mg (3 bočice Alpivaba).
- Djeca u dobi od 2 ili više godina i tjelesne težine manje od 50 kg primaju 12 mg po kg tjelesne težine.
- Bolesnicima sa smanjenom funkcijom bubrega može biti potrebna smanjena doza.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite svom liječniku ako se pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava:

Rijetko, mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba

- težak osip kože s plikovima i vrućicom ili bez njih

Nepoznato, učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka

- vrlo teške reakcije kože, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i ekfolijativni dermatitis
Te reakcije kože su osipi opasni po život s vrućicom i plikovima te mogu utjecati na sluznicu usne šupljine i genitalija.
- teške alergijske reakcije, uključujući tešku alergijsku reakciju šoka sa značajkama kao što su osip praćen svrbežom, oticanje grla i jezika, otežano disanje, ošamućenost i povraćanje

Ostale nuspojave pojavljuju se sa sljedećom učestalošću:

Često, mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- niske razine vrste bijelih krvnih stanica pod nazivom neutrofil
- povišena razina laktat dehidrogenaze na pretragama krvi
- mučnina, povraćanje

Manje često, mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- smanjen apetit
- smanjena razina albumina, glukoze i laktat dehidrogenaze na pretragama krvi
- povišene razine klorida, kalija, natrija, mokraćne kiseline, ukupnih proteina, gama-glutamyltransferaze, kreatin fosfokinaze, ureje i kreatinina na pretragama krvi
- nesanica
- smanjenje osjećaja dodira ili osjeta
- neuobičajen osjećaj peckanja, svrbeža i trnaca
- zamućen vid
- produljeno vrijeme aktivnosti srčane klijetke, mjereno na EKG-u
- bol u gornjem dijelu trbuha, nelagoda u truhu
- upala želučane ovojnice
- upala kože, ekcem, osip, koprivnjača
- bol u zglobovima
- prisutnost urobilina u mokraći
- povišena razina ketonskih tijela u mokraći
- nelagoda u prsima, umor

Nepoznato, učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka

- neuobičajeno ponašanje, delirij
- poremećaj rada jetre
- povišena razina alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze na pretragama krvi
- akutno oštećenje bubrega, smanjena funkcija bubrega

Djeca u dobi od dvije godine i više i adolescenti

Nuspojave su bile slične onima u odraslih, no uključivale su i sljedeće:

Često, mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- osip na mjestu injiciranja
- vrućica
- crvenilo bubnjica
- nemir
- svrbež

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Alpivab

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Nakon razrjeđivanja, pripremljenu otopinu Alpivaba odmah primijenite ili je čuvajte u hladnjaku (2 °C – 8 °C) najdulje 24 sata.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Alpivab sadrži

- Djelatna tvar je peramivir.
Jedna bočica od 20 ml sadrži 200 mg peramivira. 1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 10 mg peramivira (bezvodna osnova).
- Ostali sastojci su natrijev klorid, voda za injekcije, kloridna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti), natrijev hidroksid (za prilagodbu pH vrijednosti).

Kako Alpivab izgleda i sadržaj pakiranja

Alpivab je bistar, bezbojan, sterilan koncentrat za otopinu za infuziju. Nalazi se u prozirnoj staklenoj bočici s obloženim gumenim čepom, aluminijskim pokrovom i „flip-off“ zatvaračem.

Svaka kutija sadrži 3 bočice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova je uputa zadnji puta revidirana u <{MM/YYYY}>.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Alpivab pripremite primjenom aseptične metode kako bi se spriječilo mikrobiološko onečišćenje. U otopini nema konzervansa ni antibakterijskih tvari. Alpivab ne miješajte niti ga stavljajte u istu infuziju s drugim lijekovima koji se daju u venu.

Za pripremu razrijeđene otopine lijeka Alpivab slijedite sljedeće korake navedenim redoslijedom:

1. Provjerite pokrov svake bočice. Ne upotrebljavajte proizvod ako je pokrov neispravan ili ga nema.
2. Provjerite koncentrat lijeka Alpivab. Mora biti bezbojan i bez lebdećih čestica.

3. Ako bolesnik prima 600 mg peramivira, potrebna količina koncentrata lijeka Alpivab iznosi 60 ml (3 bočice, od kojih svaka sadrži 20 ml). Za dozu peramivira od 300 mg potrebno je 30 ml (1½ bočice) koncentrata lijeka Alpivab, a za dozu od 200 mg, samo 20 ml (1 bočica). Frakcije bočice mogu biti potrebne za odgovarajuću prilagodbu doze u djece s tjelesnom težinom manjom od 50 kg.
4. Izmjerenu količinu koncentrata lijeka Alpivab dodajte u spremnik infuzije.
5. Potrebnu dozu koncentrata lijeka Alpivab razrijedite otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) ili 4,5 mg/ml (0,45 %) za infuziju, 5-postotnom otopinom dekstroze ili otopinom Ringerova laktata do volumena od 100 ml.
6. Razrijeđenu otopinu primijenite intravenskom infuzijom u trajanju od 15 do 30 minuta.
7. Nakon što je razrijeđena otopina lijeka Alpivab pripremljena, odmah je primijenite ili je čuvajte u hladnjaku (2 °C do 8 °C) najdulje 24 sata. Ako ste razrijeđenu otopinu lijeka Alpivab čuvali u hladnjaku, ostavite je da dosegne sobnu temperaturu, a zatim odmah primijenite.
8. Neiskorištenu razrijeđenu otopinu lijeka Alpivab bacite nakon 24 sata.

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

Lijek koji više nije odobren