

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alpivab 200 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs 20 ml flakons ar koncentrātu satur 200 mg peramivīra (peramivir).
1 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 10 mg peramivīra (bezūdens bāzes).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs ml koncentrāta satur 0,154 milimolus (mmol) nātrija, kas atbilst 3,54 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.
Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Alpivab ir indicēts nekomplīcētas gripas ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2 Devas un lietošana veids

Devas

Alpivab jāievada kā viena intravenoza deva 48 stundu laikā pēc gripas simptomu parādīšanās.

Ieteicamā vienreizējā intravenozā peramivīra deva ir atkarīga no vecuma un ķermeņa masas, kā parādīts 1. tabulā.

1. tabula. Peramivīra deva atkarībā no vecuma un ķermeņa masas

Vecums un ķermeņa masa	Ieteicamā vienreizējā deva
Bērni no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu <50 kg	12 mg/kg
Bērni no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu ≥50 kg	600 mg
Pieaugušie un pusaudži (no 13 gadu vecuma)	600 mg

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana, pamatojoties uz vecumu, nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušajiem un pusaudžiem (no 13 gadu vecuma), kuriem absolūtais glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) ir mazāks par 50 ml/min, deva ir jāsamazina, kā parādīts 2. tabulā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

2. tabula. Peramivīra deva pieaugušajiem un pusaudžiem (no 13 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 50 kg), pamatojoties uz absolūto GFĀ

Absolūtais glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ)*	Ieteicamā vienreizējā deva
≥50	600 mg
30–49	300 mg
10–29	200 mg

*Absolūtais GFĀ nav koriģēts atkarībā no ķermeņa virsmas laukuma.

Pieaugušajiem un pusaudžiem (no 13 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 50 kg) ar hroniskiem nieru darbības traucējumiem, kuri saņem uzturošu hemodialīzes terapiju, peramivīrs pēc dialīzes jālieto nieru darbībai pielāgotā devā (2. tabula).

Pieejamie klīniskie dati par bērniem un pusaudžiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi un kuri ir jaunāki par 13 gadiem vai kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devām.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Peramivīra drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Alpivab ievada ar intravenozu infūziju, kas ilgst 15 līdz 30 minūtes.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nopietnas hipersensitivitātes reakcijas

Ir ziņots par anafilaktiskām reakcijām un nopietnām ādas reakcijām (tostarp multiformo eritēmu, toksisku epidermas nekrolīzi un Stīvensa-Džonsona sindromu) saistībā ar peramivīra lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja peramivīra infūzijas laikā rodas jebkādas hipersensitivitātes reakcijas, infūzija ir nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Neiropsihiskie notikumi

Ir ziņots, ka gripas pacientiem, kuri saņēma peramivīru, radās delīrijs, halucinācijas un patoloģiska uzvedība. Ziņotie notikumi galvenokārt bija pediatriskajiem pacientiem, un bieži vien tie radās pēkšņi un arī ātri beidzās. Peramivīra ietekme uz šo notikumu rašanos nav noskaidrota. Ir rūpīgi jānovēro patoloģiskas uzvedības pazīmes gripas pacientiem.

Pasliktināta nieru darbība

Zināts, ka gripas pacientiem, kuri saņēma peramivīru, radās akūta nieru mazspēja, nieru mazspēja, stāvoklis pirms nieru mazspējas, nieru darbības traucējumi, anūrija, nefrīts un paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs. Šie notikumi galvenokārt radās gados vecākiem pacientiem ar blakusslimībām, kuri vienlaikus lietoja vairākas zāles. Peramivīra ietekme uz šo notikumu rašanos nav noskaidrota. Gripas pacientiem, kuriem ir citas jau esošas saslimšanas, ir rūpīgi jānovēro nieru darbība.

Klīnisko datu ierobežojumi

Peramivīra kā vienreizējas devas terapijas efektivitāte nekomplicētas gripas ārstēšanā tika pierādīta vienā ar placebo kontrolētā pētījumā, kas tika veikts ar 300 pieaugušiem pacientiem Japānā 2007./2008. gada gripas sezonā. Ieteicamā vienreizējā intravenozā deva 600 mg, mediāno laiku līdz simptomu atvieglojumam saīsināja par 21 stundu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pieejamie dati neļauj secināt, ka peramivīrs būtu efektīvs pacientiem ar B tipa gripu vai pacientiem ar komplikētu gripu.

Rezistence pret peramivīru

A/H1N1 gripas vīrusiem, kas ietver H275Y mutāciju, ir samazināts jutīgums pret peramivīru un oseltamivīru. Klīniskajā pētījumā nevarēja pierādīt, ka, ārstējot pacientus ar A/H1N1 vīrusu, kas ietver H275Y mutāciju, peramivīra sniegtais klīniskais ieguvums būtu statistiski nozīmīgi lielāks nekā placebo. Lemjot par peramivīra lietošanu, jāņem vērā pieejamā informācija par gripas jutīgumu pret zālēm (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Bakteriālu infekciju risks

Nav pierādījumu peramivīra efektivitātei tādu slimību ārstēšanā, ko izraisījuši citi patogēni, nevis gripas vīrusi. Nopietnas bakteriālas infekcijas var sākties ar gripai līdzīgiem simptomiem vai var noritēt līdztekus gripai, vai būt kā gripas komplikācijas. Nav pierādīts, ka peramivīrs novērstu šādas komplikācijas.

Palīgvielas

3 šo zāļu flakoni satur 212,4 mg nātrija, kas atbilst 10,6 % no Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem, kas ir 2 g nātrija.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nemot vērā zināmo peramivīra eliminācijas ceļu, potenciāla peramivīra mijiedarbība ar citām zālēm ir maz ticama.

48 stundu laikā pēc *Alpivab* ievadīšanas nav ieteicams lietot dzīvas novājinātas gripas vakcīnas, jo teorētiski pastāv risks, ka peramivīrs var mazināt vakcīnas imunogenitāti.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par peramivīra lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistībā ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkā ieteicams atturēties no peramivīra lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģijas dati par dzīvniekiem liecina par peramivīra izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju/atturēties no terapijas ar peramivīru jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par peramivīra ietekmi uz cilvēku fertilitāti. Pētījumos ar dzīvniekiem peramivīrs neietekmēja pārošanos vai fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Peramivīrs neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nozīmīgākās nopietnās blakusparādības, lietojot peramivīru, ir anafilakse un ādas reakcijas, tostarp multiformā eritēma un Stīvensa-Džonsona sindroms.

Klīniskajos pētījumos, kuros bija iesaistīti 467 pieaugušie ar nekomplīcētu gripu, kuri saņēma vienreizēju intravenozu peramivīra devu 600 mg, visbiežāk novērotās blakusparādības bija neitrofilu skaita samazināšanās (3,2 %) un nelabums (2,4 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādību biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$).

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības pētījumos, kuros tika pētīta peramivīra lietošana nekomplīcētas gripas ārstēšanai pieaugušajiem

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādības pēc to biežuma*			
	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	pazemināts neitrofilu skaits			
Imūnās sistēmas traucējumi				anafilaktiska reakcija*, anafilaktiskais šoks*

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādības pēc to biežuma*			
	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Vielmaiņas un uztures traucējumi	paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	samazināta ēstgriba, pazemināts albumīna līmenis asinīs, paaugstināts hlorīda līmenis asinīs, pazemināts glikozes līmenis asinīs, pazemināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs, paaugstināts kālija līmenis asinīs, paaugstināts nātrija līmenis asinīs, paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs, paaugstināts kopējais olbaltumvielu līmenis		
Psihiskie traucējumi		bezmiegs		patoloģiska uzvedība*, delīrijs*
Nervu sistēmas traucējumi		hipoestēzija, parestēzija		
Acu bojājumi		neskaidra redze		
Sirds funkcijas traucējumi		pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	nelabums, vemšana	sāpes vēdera augšdaļā, diskomforts vēderā, gastrīts		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis		aknu darbības traucējumi*, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis*, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis*
Ādas un zemādas audu bojājumi		dermatīts, zāļu izraisīti izsitumi, ekzēma, nātrene	multiformā eritēma	eksfoliatīvs dermatīts*, Stīvensa-Džonsona sindroms*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		artralģija, paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, asinis urīnā, urobilīns urīnā, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts ketonu ķermeņiņu līmenis urīnā		akūts nieru bojājums*, nieru darbības traucējumi*

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādības pēc to biežuma*			
	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		diskomforts krūtīs, nogurums		

*Par šiem notikumiem ziņots saistībā ar zāļu lietošanu pēcreģistrācijas periodā, kad tika izmantotas atšķirīgas devas un dozēšanas grafiks, nekā noteikts zāļu aprakstā.

Pediatriskā populācija

Klīniskajā pētījumā iesaistītajiem bērniem (2 līdz 17 gadus veciem) ar nekomplētu gripu peramivīra drošuma profils bija līdzīgs kā ziņotais drošuma profils pieaugušajiem. Bieži sastopamas blakusparādības, par kurām netika ziņots pieaugušo populācijā, bija izsitumi injekcijas vietā, pīreksija, auss bungādiņas hiperēmija, psihomotorā hiperaktivitāte un nieze.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pētījuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Nav pieredzes ar akūtu peramivīra pārdozēšanu cilvēkiem. Pārdozēšanas ārstēšanā jāiekļauj vispārēji atbalsta pasākumi, tostarp organisma stāvokļa svarīgāko rādītāju uzraudzība un pacienta klīniskā statusa novērošana.

Peramivīrs tiek izvadīts nieru ekskrecijas ceļā, un to var izvadīt ar hemodialīzi. Nav īpašu antidotu šo zāļu pārdozēšanas ārstēšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, neiraminidāzes inhibitori, ATK kods: J05AH03

Darbības mehānisms

Peramivīrs inhibē gripas vīrusa neiraminidāzi – enzīmu, kas no inficēto šūnu plazmas membrānas izdala vīrusa daļiņas, kā arī palīdz vīrusam iekļūt neinficētās šūnās, tādējādi izraisot infekciozā vīrusa tālāku izplatīšanos organismā.

In vitro aktivitāte

In vitro apstākļos neiraminidāzes inhibīcija notika pie ļoti zemas peramivīra koncentrācijas, un mediānās 50 % inhibējošās koncentrācijas (IC₅₀) vērtības bija no 0,13 nanomoliem (nM) līdz 0,99 nM attiecīgi pret A tipa un B tipa gripas celmiem.

Rezistence

Klīniskajā pētījumā, kurā 245 personas pētījuma sākumā bija inficētas ar A/H1N1 gripu, kas ietver H275Y mutāciju, peramivīra, oseltamivīra un zanamivīra sākotnējās mediānās IC₅₀ vērtības bija attiecīgi 51,0 nM, 487,6 nM un 0,95 nM.

Klīniskajos pētījumos H275Y mutācija bija vienīgā rezistentā ar ārstēšanu saistītā neiraminidāzes gēna mutācija, kas konstatēta vīrusa paraugos vairāk nekā vienai ar peramivīru ārstētai pētāmajai personai (9 no 481 personas (1,9 %), kas bija inficētas ar A/H1N1 gripas vīrusu).

Krusteniskā rezistence

H275Y substitūcija ir saistīta ar samazinātu jutīgumu pret peramivīru un oseltamivīru. Iespējama arī krusteniskā rezistence starp peramivīru un oseltamivīru vai zanamivīru.

Klīniskie pētījumi

Nekomplīcēta gripa pieaugušajiem

Randomizētā vairākc centru dubultklā pētījumā, kas noritēja Japānā, tika vērtēta 30 minūšu garumā intravenozi ievadīta vienreizēja peramivīra 300 mg vai 600 mg deva vai placebo, un pētījumā piedalījās 20 līdz 64 gadus vecas pētāmās personas ar nekomplīcētu gripu. Personas tika atzītas par piemērotu dalībai pētījumā, ja viņu ķermeņa temperatūra pārsniedza 38 °C un ātrajā gripas vīrusa antigēnu testā bija pozitīvs rezultāts, kā arī viņiem bija vismaz divi no šiem simptomiem: klepus, ar degunu saistīti simptomi, rīkles iekaisums, muskuļu sāpes, drebuļi/svīšana, savārgums, nogurums vai galvassāpes.

Ārstēšana pētījumā tika uzsākta 48 stundu laikā pēc simptomu rašanās. Pētījuma dalībniekiem savi gripas simptomi divreiz dienā bija jānovērtē kā “neesoši”, “viegli”, “vidēji smagi” vai “smagi”. Primārais mērķa kritērijs – laiks līdz simptomu atvieglojumam – tika definēts kā stundu skaits no pētāmo zāļu lietošanas uzsākšanas līdz brīdim, kad sākās 24 stundu periods, kurā visi septiņi gripas simptomi (klepus, rīkles iekaisums, aizlikts deguns, galvassāpes, urudzis, muskuļu sāpes un nogurums) bija izzuduši vai vismaz 21,5 stundas bija ne smagāka pakāpē kā viegli.

Ārstēšanai paredzētajā gripas pacientu populācijā (*ITTI*) ietilpa 296 personas, kurām gripa bija apstiprināta ar polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) analīzi. No 97 pētāmajām personām peramivīra 600 mg devas grupā 99 % bija A tipa gripas vīrusa infekcija (H1 un H3 apakštīps attiecīgi 71 % un 26 % personu), un 1 % bija B tipa gripas vīrusa infekcija. Pētījumā iekļaušanas brīdī 85 % no 296 pētāmajām personām saliktais gripas simptomu rādītājs bija <15. Vidējā ķermeņa temperatūra iekļaušanas brīdī bija 38,6 °C (mērot padusē). Galvenie efektivitātes rezultāti ir atspoguļoti 4. tabulā.

4. tabula. Galvenie efektivitātes rezultāti pētījumā 0722T0621 (*ITTI* populācija)

	Peramivīrs 600 mg n=97	Placebo n=100
Laiks līdz simptomu atvieglojumam, mediāni (stundas) (95 % TI)	59,9 (54,4, 68,1)	81,8 (68,0, 101,5)
Laiks līdz normālas ķermeņa temperatūras sasniegšanai, mediāni (stundas) (95 % TI)	30,2 (25,9, 31,9)	42,4 (32,9, 46,5)

TI = ticamības intervāls

Nekomplīcēta gripa bērniem vecumā no 2 līdz 17 gadiem

Peramivīra drošums tika vērtēts randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā, tajā iesaistot 110 pētāmās personas ar nekomplīcētu gripu, kuras saņēma atklāta tipa ārstēšanu ar vienreizēju peramivīra devu (600 mg 13 līdz 17 gadus vecām personām un 12 mg/kg līdz maksimāli 600 mg 2 līdz 12 gadus vecām personām) vai iekšķīgi lietojamu oseltamivīru, ko lietoja divreiz dienā 5 dienu garumā. *ITTI* populācijā bija 84 pētāmās personas ar gripu, kas apstiprināta ar PĶR analīzi. No 93 pētāmajām personām peramivīra grupā 43 % bija A tipa gripas vīrusa infekcija (H1 un H3 apakštīps attiecīgi 54 % un 46 % personu), un 27 % bija B tipa gripas vīrusa infekcija. Randomizācijas attiecība bija 4:1 attiecīgi peramivīra pret oseltamivīra grupā. Ārstēšana tika nodrošināta vai uzsākta 48 stundu laikā pēc

gripas simptomu rašanās. Otrās mērķa kritērijs bija efektivitāte (laiks līdz drudža mazināšanai, laiks līdz gripas simptomu mazināšanai, vīrusa izplatīšanās un vīrusa jutīgums).

Pētāmajām personām, kas saņēma peramivīru, mediānais laiks līdz kombinēto gripas simptomu atvieglojumam bija 79,0 stundas, un mediānais laiks līdz normālas ķermeņa temperatūras sasniegšanai (mazāk par 37 °C) bija apmēram 40,0 stundas.

Gados vecāki pacienti

Klīniskajos pētījumos, kur nekomplīcētas gripas pacientiem ievadīja vienreizēju intravenozu peramivīra devu, bija iesaistītas dažas pētāmās personas vecumā no 65 gadiem (n=10).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par *Alpivab* vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās gripas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Farmakokinētiskie parametri pēc peramivīra intravenozas (i. v.) ievadīšanas (0,7 līdz 2 reizes pārsniedzot ieteicamo devu) uzrādīja lineāru attiecību starp devu un iedarbības parametriem (maksimālā koncentrācija serumā ($C_{maks.}$) un laukums zem līknes (AUC)). Ievadot peramivīra 600 mg devu 30 minūšu garumā, $C_{maks.}$ tika sasniegta infūzijas beigās.

Izkliede

In-vitro apstākļos peramivīra piesaiste cilvēka plazmas proteīniem ir mazāka par 30 %. Balstoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, centrālais izkļēdes tilpums ir 12,56 l.

Biotransformācija

Peramivīrs netiek nozīmīgi metabolizēts cilvēka organismā.

Eliminācija

Peramivīra eliminācijas pusperiods pēc vienreizējas 600 mg devas i. v. ievadīšanas veselām pētāmajām personām ir apmēram 20 stundas. Peramivīrs galvenokārt tiek izvadīts caur nierēm. Neizmainīta peramivīra nieru klīrenss veido apmēram 90 % no kopējā klīrensa.

Īpašas populācijas

Rase

Vienreizējas 600 mg devas simulācijās prognozētais AUC aziātiem (AUC_{0-24} 88 800 ng•h/ml) bija nedaudz augstāks nekā citu rasu pārstāvjiem (AUC_{0-24} 77 200 ng•h/ml).

Dzimums

Peramivīra farmakokinētika pēc 600 mg devas intramuskulāras (i. m.) injicēšanas vīriešiem un sievietēm bija līdzīga, $AUC_{0-\infty}$ bija attiecīgi 76 600 ng•h/ml un 101 000 ng•h/ml, un $C_{maks.}$ bija attiecīgi 27 760 ng/ml un 34 710 ng/ml.

Pediatriskā populācija

Peramivīra farmakokinētika tika vērtēta pētījumā ar 2 līdz 17 gadus veciem bērniem, kuriem bija nekomplīcēta gripa. Farmakokinētikas paraugi šajā pētījumā tika ņemti tikai apmēram 3 stundu laikā pēc peramivīra lietošanas. Peramivīra farmakokinētiskie parametri 2 līdz 17 gadus vecām pētāmajām personām (lietojot 12 mg/kg vai 600 mg devu atkarībā no vecuma un ķermeņa masas) un veseliem pieaugušajiem (lietojot 600 mg devu) bija līdzīgi (5. tabula).

5. tabula. Farmakokinētikas parametri pediatrikajām pētāmajām personām

Vecuma grupa		N	C _{maks.} (ng/ml)	AUC _{pēd.} (ng•h/ml)
2 līdz <7 gadi	Vidēji (SN)	28	53 600 (26 200)	74 000 (30 000)
	Ģeometriskais vidējais		47 400	68 100
	%CV		48,9	40,6
7 līdz <13 gadi	Vidēji (SN)	39	66 800 (35 400)	87 000 (40 800)
	Ģeometriskais vidējais		61200	81 000
	%CV		53,0	46,8
13 līdz <18 gadi	Vidēji (SN)	20	54 300 (17 900)	72 400 (20 000)
	Ģeometriskais vidējais		51 500	69 500
	%CV		33,0	27,6
2 līdz <18 gadi	Vidēji (SN)	87	59 700 (29 700)	82 500 (34 000)
	Ģeometriskais vidējais		54 200	74 000
	%CV		49,8	42,7

SN = standartnovirze; CV = mainīguma koeficients

Gados vecāki cilvēki

Peramivīra farmakokinētika 20 gados vecākām pētāmajām personām (vismaz 65 gadus vecām) tika vērtēta pēc peramivīra 4 mg/kg i. v. devas ievadīšanas. Izpētē iesaistītās gados vecākās pētāmās personas bija 65 līdz 79 gadus vecas, vidējais vecums bija 70,1 gads, un kreatinīna klīrensa līmenis (pēc Kokrofta-Golta formulas, CrCl_{cg}) bija diapazons no 82,8 ml/min līdz 197,9 ml/min. Farmakokinētiskie parametri gados vecākām pētāmajām personām bija līdzīgi kā jaunākiem cilvēkiem. Vidējā maksimālā peramivīra koncentrācija pēc vienas devas ievadīšanas gados vecākām pētāmajām personām bija par apmēram 10 % augstāka nekā jauniem pieaugušajiem (attiecīgi 22 647 un 20 490 ng/ml). Peramivīra iedarbība (AUC₀₋₁₂) pēc vienas devas ievadīšanas gados vecākām pētāmajām personām bija par apmēram 33 % lielāka nekā jauniem pieaugušajiem (attiecīgi 61 334 un 46 200 ng•h/ml).

Nieru darbības traucējumi

Pētījumā personām ar dažādu pakāpju nieru darbības traucējumiem un personām ar normālu nieru darbību tika intravenozi ievadīta viena peramivīra deva 2 mg/kg. Kreatinīna klīrensa aprēķināšanai (pēc Kokrofta-Golta formulas) izmantoja izmērīto kreatinīna līmeni serumā. Vidējais AUC_{0-∞} bija paaugstināts par 28 %, 302 % un 412 % attiecīgi pētāmajām personām ar kreatinīna klīrensu 50–79, 30–49 un 10–29 ml/min. Hemodialīze, ko uzsāka 2 stundas pēc zāļu ievadīšanas, peramivīra sistēmisko iedarbību samazināja par 73 līdz 81 %.

Aknu darbības traucējumi

Peramivīra farmakokinētika personām ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Ņemot vērā peramivīra eliminācijas ceļu, paredzams, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nebūs klīniski nozīmīgu izmaiņu peramivīra farmakokinētiskajos parametros.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumos ar žurkām un trušiem peramivīrs nebija teratogēns embrija-augļa attīstībai un neietekmēja žurku pārošanos vai fertilitāti devā līdz 600 mg/kg dienā, kas apmēram 8 reizes pārsniedz klīniski ieteicamo devu cilvēkiem. Taču embrija-augļa attīstības pētījumā ar žurkām, kur žurku mātītes no 6. līdz 17. grūsnības dienai saņēma pastāvīgas peramivīra infūzijas 50, 400 vai 1000 mg/kg dienas devā, tika novērots ar devu saistīts nieru kārpīņu samazināšanās un urīnvadu izplešanās sastopamības pieaugums. Šo konstatējumu teratoloģiskais nozīmīgums ir neskaidrs.

Kancerogenitātes pētījumi ar peramivīra intravenozu injicēšanu netika veikti.

Peramivīrs neuzrādīja mutagēnu vai klastogēnu ietekmi *in vitro* un *in vivo* testu kopumā.

Trušiem tika konstatēta akūta nieru nekroze ar ≥ 200 mg/kg devu, un vairākos pētījumos skaidrs nenovērojamas nelabvēlīgās ietekmes līmenis (*NOAEL*) tika noteikts ar devu 100 mg/kg dienā.

Tika veikti divu nedēļu orālās toksicitātes pētījumi ar pusaugu žurkām un trušiem un četru nedēļu i. v. toksicitātes pētījums ar pusaugu žurkām. Kopumā trušiem tika novērota nefrotoksicitāte, netika novērota nekāda neparedzēta toksicitāte, un pusaugu dzīvniekiem netika konstatēta nekāda cita veida toksiska ietekme uz mērķorgāniem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām
Nātrija hidroksīds (lai koriģētu pH)
Sālsskābe (lai koriģētu pH)

6.2 Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

5 gadi

Pēc atšķaidīšanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 72 stundas 5 °C un 25 °C temperatūrā. Mikrobioloģisku apsvērumu dēļ zāles pēc atšķaidīšanas jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas uzreiz, tad par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms ievadīšanas atbild lietotājs, un parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 līdz 8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatdzesēt vai nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs stikla flakons (I klases) ar pārklātu brombutilgumijas aizbāzni, alumīnija uznavu un noplēšamu vāciņu.

Iepakojumā 3 flakoni vienreizējai lietošanai.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Alpivab sagatavošanā jāizmanto aseptiski paņēmieni, lai novērstu nejaušu piesārņošanu ar mikrobiem.

Lai sagatavotu atšķaidītu peramivīra šķīdumu, rīkojieties, kā tālāk aprakstīts.

- Pārbaudiet katra flakona aizdaru. Nelietojiet zāles, ja aizdare ir saplēsta vai tās trūkst.
- Vizuāli pārbaudiet peramivīra koncentrātu 10 mg/ml. Tam jābūt bezkrāsainam un bez daļiņām.
- Ja pacientam jāievada 600 mg peramivīra, nepieciešamais peramivīra koncentrāta daudzums ir 60 ml (3 flakoni pa 20 ml). Ja jāievada 300 mg peramivīra deva, nepieciešamais peramivīra koncentrāta daudzums ir 30 ml (1,5 flakoni), un 200 mg devai nepieciešami tikai 20 ml (1 flakons). Lai atbilstoši pielāgotu devu bērniem ar ķermeņa masu zem 50 kg, var būt jāizmanto daļa no flakona satura.
- Izmērīto peramivīra koncentrāta daudzumu pievienojiet infūzijas tvertnī.
- Vajadzīgo peramivīra koncentrāta devu atšķaidiet ar nātrija hlorīda infūziju šķīdumu 9 mg/ml (0,9 %) vai 4,5 mg/ml (0,45 %), 5 % dekstrozi vai Ringera lakтата šķīdumu, lai iegūtu 100 ml tilpumu.
- Atšķaidīto šķīdumu ievadiet 15 līdz 30 minūšu ilgās intravenozas infūzijas veidā.
- Kad atšķaidītais peramivīra šķīdums ir sagatavots, ievadiet to tūlīt vai uzglabājiet ledusskapī (2 °C līdz 8 °C temperatūrā) līdz 24 stundām. Ja atšķaidītais peramivīra šķīdums tika uzglabāts ledusskapī, ļaujiet tam sasniegt istabas temperatūru un pēc tam nekavējoties ievadiet to.
- Neizlietoto atšķaidīto peramivīra šķīdumu pēc 24 stundām izmetiet atkritumos.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

BioCryst Ireland Limited
Atlantic Avenue
Westpark Business Campus
Shannon
V14 YX01
Īrija
Tālr.: +353 1223 3541
E-pasts: safety@biocryst.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1269/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

13/04/2018

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road
Speke
Liverpool
L24 9GR
Lielbritānija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas piezīmes sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav registrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alpivab 200 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
peramivir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml koncentrāta satur 10 mg peramivīra (bezūdens bāze).
Katrs 20 ml flakons satur 200 mg peramivīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām
Nātrija hidroksīds (lai koriģētu pH)
Sālsskābe (lai koriģētu pH)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
3 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatdzesēt vai nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

--

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1269/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alpivab 200 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
peramivir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml koncentrāta satur 10 mg peramivīra (bezūdens bāze).
Katrs 20 ml flakons satur 200 mg peramivīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām
Nātrija hidroksīds (lai koriģētu pH)
Sālsskābe (lai koriģētu pH)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatdzesēt vai nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

--

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1269/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

--

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

--

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav registrētas

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Alpivab 200 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai peramivir

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *Alpivab* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *Alpivab* lietošanas
3. Kā lietot *Alpivab*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Alpivab*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *Alpivab* un kādam nolūkam tās lieto

Alpivab satur aktīvo vielu peramivīru, kas pieder zāļu grupai, ko dēvē par neiraminidāzes inhibitoriem. Šīs zāles neļauj gripas vīrusam izplatīties organismā.

Alpivab lieto, lai pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma ārstētu gripu, kas nav tik smaga, lai būtu nepieciešama hospitalizācija.

2. Kas Jums jāzina pirms *Alpivab* lietošanas

Nelietojiet *Alpivab* šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret peramivīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Jums ir paslikstināta nieru darbība, pirms *Alpivab* lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ārstam var būt jāpielāgo šo zāļu deva.

Nekavējoties pasakiet ārstam, ja pēc *Alpivab* ievadīšanas Jums rodas nopietnas ādas reakcijas vai alerģiskas reakcijas. Simptomi var ietvert ādas vai rīkles pietūkumu, apgrūtinātu elpošanu, čūlainus izsitumus vai ādas lobīšanos. Skatīt 4. punktu.

Nekavējoties pasakiet ārstam, ja pēc *Alpivab* ievadīšanas Jums ir radusies patoloģiska uzvedība. Simptomi var ietvert apjukumu, jucekliģu domāšanu vai halucinācijas. Skatīt 4. punktu.

Bērni un pusaudži

Alpivab nav ieteicams lietot bērniem līdz 2 gadu vecumam.

Citas zāles un *Alpivab*

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

48 stundu laikā pēc ārstēšanas ar *Alpivab* Jums nedrīkst ievadīt dzīvas novājinātas gripas vakcīnas. Tas ir tāpēc, ka *Alpivab* var neļaut šīm vakcīnām efektīvi iedarboties.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja esat stāvoklī vai barojat bērnu ar krūti. Ārsts ieteiks, vai Jums grūtniecības laikā vajadzētu saņemt *Alpivab* un vai ir nepieciešams pārtraukt barošana ar krūti uz neilgu laiku pēc *Alpivab* ievadīšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Alpivab nevajadzētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Alpivab satur nātriju

Viena šo zāļu deva jeb 3 flakoni satur 212,4 mg nātrija (pārtikas sāls/galds sāls galveno sastāvdaļu). Tas atbilst 10,6 % no ieteicamās maksimālās ar uzturu uzņemamās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot *Alpivab*

Alpivab veselības aprūpes speciālists ievada kā vienu devu 2 dienu laikā pēc gripas simptomu sākšanās. Vispirms šīs zāles atšķaida un pēc tam tās ievada ar 15 līdz 30 minūšu ilgu infūziju (pa pilienam) vēnā.

- Pieaugušajiem un pusaudžiem (no 13 gadu vecuma) ievada 600 mg devu (3 *Alpivab* flakonus).
- Bērniem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu no 50 kg ievada 600 mg devu (3 *Alpivab* flakonus).
- Bērniem no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, ievada 12 mg devu uz 1 kg ķermeņa masas.
- Pacientiem ar pasliktinātu nieru darbību var būt nepieciešama mazāka deva.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām blakusparādībām.

Reti, var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem:

- smagi ādas izsitumi ar vai bez čūlām un drudzis.

Nav zināms, biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem:

- ļoti smagas ādas reakcijas, tostarp Stīvensa-Džonsona sindroms un eksfoliatīvs dermatīts. Šīs ādas reakcijas ir dzīvībai bīstami izsitumi ar drudzi un čūlām, kas var rasties uz mutes un dzimumorgānu gļotādas;
- smagas alerģiskas reakcijas, tostarp smaga alerģiskā šoka reakcija ar tādām pazīmēm kā niezoši izsitumi, rīkles un mēles pietūkums, apgrūtināta elpošana, apreibuma sajūta un vemšana.

Citām blakusparādībām var būt šāds biežums.

Bieži, var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- zems balto asins šūnu neitrofilu līmenis;
- paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asins analīzēs;
- nelabums (slikta dūša), vemšana.

Retāk, var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- samazināta ēstgriba;
- pazemināts albumīna, glikozes, laktātdehidrogenāzes līmenis asins analīzēs;
- paaugstināts hlorīda, kālija, nātrija, urīnskābes, kopējā proteīna, gamma-glutamīltransferāzes, kreatīnfosfokināzes, urīnvielas un kreatinīna līmenis asins analīzēs;
- bezmiegs;
- samazināta taustes sajūta vai maņas;
- neparastas sajūtas, piemēram, durstoša sajūta, tirpas un nieze;
- neskaidra redze;
- pagarināts sirds kambaru aktivitātes laiks EKG mērījumos;
- sāpes vēdera augšdaļā, diskomforts vēderā;
- kuņģa gļotādas iekaisums;
- ādas iekaisums, ekzēma, izsitumi, nātrene;
- locītavu sāpes;
- urobilīns urīnā;
- paaugstināts ketonu ķermenīšu līmenis urīnā;
- diskomforts krūtīs, nogurums.

Nav zināms, biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem:

- patoloģiska uzvedība, delīrijs;
- aknu darbības traucējumi;
- paaugstināts alanīnamīnotransferāzes, aspartāta aminotransferāzes līmenis asins analīzēs;
- akūti nieru bojājumi, pasliktināta nieru darbība.

Bērni vecumā no 2 gadiem un pusaudži

Blakusparādības bija līdzīgas kā pieaugušajiem, bet ietvēra arī tālāk minēto.

Bieži, var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- izsitumi injekcijas vietā;
- drudzis;
- sarkana ausu bungādiņa;
- nemiers;
- nieze.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *Alpivab*

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatdzesēt vai nesasaldēt.

Pēc atšķaidīšanas sagatavotais *Alpivab* šķīdums ir jāievada nekavējoties vai arī jāuzglabā ledusskapī (2 °C līdz 8 °C temperatūrā) līdz 24 stundām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *Alpivab* satur

- Aktīvā viela ir peramivīrs.
Katrs 20 ml flakons satur 200 mg peramivīra. 1 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 10 mg peramivīra (bezūdens bāzes).
- Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, ūdens injekcijām, sālskābe (pH līmeņa koriģēšanai), nātrija hidroksīds (pH līmeņa koriģēšanai).

Alpivab ārējais izskats un iepakojums

Alpivab ir dzidrs, bezkrāsains, sterils koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Tas ir iepakots caurspīdīga stikla flakonā ar pārklātu gumijas aizbāzni, alumīnija uznavu un noplesamu vāciņu.

Katrā kastītē ir 3 flakoni.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

BioCryst Ireland Limited
Atlantic Avenue
Westpark Business Campus
Shannon
V14 YX01
Īrija
Tālr.: +353 1223 3541
E-pasts: safety@biocryst.com

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Alpivab sagatavošanā jāizmanto aseptiski paņēmieni, lai novērstu piesārņošanu ar mikrobiem. Šķīdums nesatur konservantus vai antibakteriālus līdzekļus. Nesajauciet vai vienlaikus neievadiet infūzijas veidā *Alpivab* kopā ar citām zālēm, ko ievada vēnā.

Lai sagatavotu atšķaidīto *Alpivab* šķīdumu, rīkojieties, kā tālāk aprakstīts.

1. Pārbaudiet katra flakona aizdari. Nelietojiet zāles, ja aizdare ir saplēsta vai tās trūkst.
2. Apskatiet *Alpivab* koncentrātu. Tam jābūt bezkrāsainam un bez daļiņām.
3. Ja pacientam jāievada 600 mg peramivīra, nepieciešamais *Alpivab* koncentrāta daudzums ir 60 ml (3 flakoni pa 20 ml). Ja jāievada 300 mg peramivīra deva, nepieciešamais *Alpivab* koncentrāta

daudzums ir 30 ml (1,5 flakoni), un 200 mg devai nepieciešami tikai 20 ml (1 flakons). Lai atbilstoši pielāgotu devu bērniem ar ķermeņa masu zem 50 kg, var būt jāizmanto daļa no flakona satura.

4. Izmērīto *Alpivab* koncentrāta daudzumu pievienojiet infūzijas tvertnei.
5. Vajadzīgo *Alpivab* koncentrāta devu atšķaidiet ar nātrija hlorīda infūziju šķīdumu 9 mg/ml (0,9 %) vai 4,5 mg/ml (0,45 %), 5 % dekstrozi vai Ringera laktāta šķīdumu, lai iegūtu 100 ml tilpumu.
6. Atšķaidīto šķīdumu ievadiet 15 līdz 30 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā.
7. Kad atšķaidītais *Alpivab* šķīdums ir sagatavots, ievadiet to tūlīt vai uzglabājat ledusskapī (2 °C līdz 8 °C temperatūrā) līdz 24 stundām. Ja atšķaidītais *Alpivab* šķīdums tika uzglabāts ledusskapī, ļaujiet tam sasniegt istabas temperatūru un pēc tam nekavējoties ievadiet to.
8. Neizlietoto atšķaidīto *Alpivab* šķīdumu pēc 24 stundām izmetiet atkritumos.

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Zāles vairs nav reģistrētas