

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Influviran 200 mg/20 mL IV infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 20 mL'de 200 mg peramivire eşdeğer 232,91 mg peramivir trihidrat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür.....180 mg

Sodyum hidroksit.....y.m.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti

Berrak ve renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

INFLUVIRAN en fazla 2 gün semptomatik olan 6 aylık ve üzeri hastalarda akut komplike olmayan influenza tedavisinde endikedir.

Kullanım kısıtlaması:

INFLUVIRAN'ın etkililiği ağırlıklı olarak influenza A virüsünün neden olduğu doğal olarak ortaya çıkan influenza enfeksiyonlarının klinik çalışmalarına dayanmaktadır. Çalışmalara influenza B virüsü ile enfekte sınırlı sayıda hasta dahil edilmiştir.

İnfluenza virüsleri zaman içinde değişime uğrar. Dirence neden olan amino asit değişimleri ilacın etkinliğini azaltabilir. Diğer faktörler (örneğin viral virülensteki değişiklikler) de antiviral ilaçların klinik faydasını azaltabilir. Reçete eden hekimler influenza ilaç duyarlılık durumları ile ilgili mevcut bilgileri ve tedavi etkilerini INFLUVIRAN kullanımı için karar verirken, göz önünde bulundurmalarıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Hastaneye yatırılmayı gerektiren ciddi influenza olan hastalarda INFLUVIRAN'ın etkililiği belirlenememiştir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

INFLUVIRAN influenza belirtilerinin başlangıcından itibaren 2 gün içerisinde uygulanır.

Yetişkinler ve Adölesanlar (13 yaş ve üzeri)

Akut komplike olmayan influenzalı 13 yaş ve üzerindeki adölesan ve yetişkin hastalarda önerilen INFLUVIRAN dozu, 15 ila 30 dakika boyunca intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 600 mg'lık tek dozdur.

Pediyatrik Hastalar (6 ay ila 12 yaş)

Akut komplike olmayan influenzalı 6 ay ila 12 yaşındaki pediyatrik hastalarda önerilen INFLUVIRAN dozu, 15 ila 30 dakika boyunca intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 12 mg/kg'lık (maksimum doz 600 mg'dır) tek dozdur.

Uygulama şekli:

INFLUVIRAN, 15 ila 30 dakikalık intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

Seyreltilmiş INFLUVIRAN çözeltisi hazırlamak için aşağıdaki adımları izleyiniz:

- Flakon üzerindeki mühür açılmış veya eksik ise kullanmayınız.
- INFLUVIRAN uygulanmadan önce partiküler madde ve renk bozukluğu açısından görsel olarak inceleyiniz.
- Uygun dozda INFLUVIRAN 10 mg/mL çözeltisini %0,9 veya %0,45 sodyum klorür, %5 dekstroz veya laktatlı Ringer ile seyreltiniz. Maksimum infüzyon hacmi Tablo 1'de yer almaktadır. Uygulama amaçlı son seyreltilmiş INFLUVIRAN konsantrasyonu 1 mg/mL ila 6 mg/mL arasında olmalıdır.

Tablo 1. Yaş ve Ağırlığa Göre Maksimum İnfüzyon Hacmi

Yaş	Ağırlık (kg)	Maksimum İnfüzyon Hacmi ^a (mL)
Bebekler, 6 ay ila 1 yaş	Herhangi bir ağırlıkta	25 mL
Yetişkinler ve pediyatrik hastalar, 1 yaş ve üzeri	5 kg ila 10 kg'dan az	25 mL
	10 kg ila 15 kg'dan az	50 mL
	15 kg ila 20 kg'dan az	75 mL
	En az 20 kg	100 mL

^aİnfüzyon hacmi INFLUVIRAN 10 mg/mL çözeltisi ve seyrelticisinin toplam hacmidir. Uygulama amaçlı son seyreltilmiş INFLUVIRAN konsantrasyonu 1 mg/mL ila 6 mg/mL arasında olmalıdır.

- Seyreltilen çözeltiyi 15 ila 30 dakika boyunca intravenöz infüzyon yoluyla uygulayın.
- Kullanılmayan seyreltilmiş INFLUVIRAN çözeltisini 24 saatten sonra atın.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

INFLUVIRAN böbrek fonksiyon bozukluğu olan yetişkin hastalara uygulandığında anlamlı düzeyde daha yüksek ilaç maruziyeti gözlenmiştir. Bu nedenle INFLUVIRAN dozu, Tablo 1 ve Tablo 2’de yer alan öneriler kullanılarak 50 mL/dk altında başlangıç kreatinin klirensi olan hastalar için azaltılmalıdır. Kreatinin klirensi 50 mL/dk veya üzeri olan hastalarda tek INFLUVIRAN uygulaması için herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda INFLUVIRAN, böbrek fonksiyonuna göre ayarlanan bir dozda diyalizden sonra uygulanmalıdır (Tablo 2 ve Tablo 3) (bkz. Bölüm 5.2).

Tablo 2. Modifiye Edilmiş Kreatinin Klirensi Olan Yetişkinler ve Adolesanlar (13 Yaş ve Üzeri) için Doz Ayarlaması

	Kreatinin Klirensi ^a (mL/dk)		
	≥50	30 ila 49	10 ila 29
Önerilen Doz (mg)	600 mg	200 mg	100 mg

^a Cockcroft ve Gault denklemi kullanılarak hesaplanmıştır.

Tablo 3. Modifiye Edilmiş Kreatinin Klirensi Olan Pedyatrik Hastalar (2 ila 12 Yaş) için Doz Ayarlaması

	Kreatinin Klirensi ^a (mL/dk)		
	≥50	30 ila 49	10 ila 29
Önerilen Doz (mg/kg) ^b	12 mg/kg	4 mg/kg	2 mg/kg

^a Cockcroft ve Gault denklemi kullanılarak hesaplanmıştır.

^b Maksimum 600 mg dozuna kadar.

50 mL/dk’dan az kreatinin klirensi olan 6 ay ila 2 yaşından küçük pediyatrik hastalarda INFLUVIRAN ile doz ayarlaması için öneriye yönelik veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Pedyatrik popülasyon:

INFLUVIRAN’ın 6 aylıktan küçük çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Doz ayarlaması amacıyla tavsiyede bulunmak için <50 mL/dk kreatinin klirensine sahip 6 ay ila 2 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda INFLUVIRAN kullanımı için veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Böbrek yetmezliği kanıtı olmadıkça yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

INFLUVIRAN, peramivire veya ürün içeriğindeki herhangi bir bileşene karşı bilinen ciddi aşırı duyarlılığı veya anafilaksisi olan hastalarda kontrendikedir. Şiddetli alerjik reaksiyonların arasında anafilaksi, eritema multiforme ve Stevens-Johnson sendromu yer almıştır (bkz. Bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

INFLUVIRAN'ın etkililiği, baskın influenza enfeksiyonlarının influenza A virüsü olduğu, influenza B ile enfekte sınırlı sayıda gönüllünün katıldığı, doğal olarak oluşan influenza klinik çalışmalarına dayanmaktadır.

Ciddi Deri/Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde INFLUVIRAN ile nadir olarak eritema multiforme dahil ciddi deri reaksiyonu vakaları bildirilmiştir. INFLUVIRAN ile pazarlama sonrası deneyimde anafilaksi ve Stevens-Johnson sendromu vakaları bildirilmiştir. Eğer anafilaksi veya ciddi deri reaksiyonu meydana gelirse veya bunlardan şüphelenilirse, INFLUVIRAN kullanmayı durdurun ve uygun tedaviyi başlatın. INFLUVIRAN kullanımı, INFLUVIRAN'a karşı bilinen ciddi aşırı duyarlılığı veya anafilaksisi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.8).

Nöropsikiyatrik Olaylar

İnfluenza, bazı vakalarda ölümcül sonuçlanabilen halüsinasyon, deliryum ve anormal davranış gibi olayları da içerebilen çeşitli nörolojik ve davranışsal belirtiler ile ilişkilendirilebilir. Bu olaylar ensefalit veya ensefalopati durumunda meydana gelebilir, ancak komplike olmayan influenzada da meydana gelebilir.

INFLUVIRAN dahil nöraminidaz inhibitörleri verilen influenzalı hastalarda hasara yol açan deliryum ve anormal davranışa ilişkin pazarlama sonrası raporlamalar yapılmıştır. Bu olayların klinik uygulamada gönüllü olarak bildirilmesi nedeniyle sıklık tahminleri yapılamamaktadır, ancak yaygın olmadıkları görülmektedir. Bu olaylar çoğunlukla pediatrik hastalarda bildirilmiştir ve genel olarak ani başlangıçlı olup, hızlı düzelmiştir. INFLUVIRAN'ın bu olaylara katkısı henüz belirlenmemiştir. İnflenzalı hastalar anormal davranış belirtileri açısından yakından izlenmelidir.

Bakteriyel Enfeksiyon Riski

İnfluenza virüsleri hariç diğer unsurlardan kaynaklı herhangi bir hastalıkta INFLUVIRAN'ın etkililiğine ilişkin kanıt bulunmamaktadır. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar influenza benzeri belirtiler ile başlayabilir veya influenza ile birlikte var olabilir veya influenza sırasında komplikasyon olarak ortaya çıkabilir. INFLUVIRAN'ın bu tür komplikasyonları önlediği gösterilmemiştir.

İlaç reçete eden hekimler, sekonder bakteriyel enfeksiyon potansiyeline dikkat etmelidir ve bunları uygun şekilde antibiyotiklerle tedavi etmelidir.

Bu tıbbi ürün her “20 ml doz”unda 70,81 mg sodyum (sofra tuzunun ana bileşeni) içerir. Bu DSÖ'nün bir yetişkin için önerdiği günlük maksimum 2 g sodyum alımının % 3,54'una eşdeğerdir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

INFLUVIRAN'ın bilinen eliminasyon yoluna ve INFLUVIRAN'ın CYP P450'yi indüklediği veya inhibe etmediğini gösteren *in vitro* çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak INFLUVIRAN ile diğer ilaçların CYP aracılı etkileşim potansiyeli düşüktür.

INFLUVIRAN oral rimantadin, oseltamivir veya etinil estradiol ve levonorgestrel içeren oral kontraseptifler ile uygulandığında veya peramivir (IM) oral probenesid ile uygulandığında ilaç-ilac etkileşimlerinin olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

İnfluenza aşıları

İnaktif influenza aşıları, INFLUVIRAN kullanımının herhangi bir zamanında uygulanabilir. Canlı zayıflatılmış influenza aşılarında (LAIV) ise, antiviral ilaçlar viral replikasyonu inhibe edebilir ve dolayısıyla LAIV'in etkililiğini azalabilir. INFLUVIRAN ile intranasal LAIV'in birlikte kullanımı değerlendirilmemiştir. Tıbbi olarak endike olmadığı sürece, bu iki ajanın potansiyel etkileşimi nedeniyle LAIV'in INFLUVIRAN'dan 2 hafta önce veya 48 saat sonra uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda peramivir ile etkileşim konusunda veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve kontrasepsiyon uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Peramivir'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

INFLUVIRAN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. INFLUVIRAN, hamilelik sırasında ancak potansiyel yararın anne ve fetus için potansiyel riske ağır basması durumunda kullanılmalıdır.

Belirtilen popölasyon için büyük doğum kusurları ve düşükle ilgili tahmini arka plan riski bilinmemektedir. Tüm gebeliklerin arka planda doğum kusuru, kayıp veya diğer olumsuz sonuçlar riski vardır. ABD genel popölasyonunda, klinik olarak tanınan gebeliklerde majör doğum kusurları ve düşükle ilgili tahmini arka plan riski sırasıyla %2 ila %4 ve %15 ila %20 oranındadır.

Sıçanlarda ve tavşanlarda üreme toksisitesi çalışmaları yapılmıştır. Sıçanlarda peramivir, gebeliğin 6 ila 17. günleri arasında günde bir kez 200, 400 ve 600 mg/kg/gün dozlarında intravenöz bolus enjeksiyonla uygulanmıştır. Peramivir, 600 mg/kg'lık maksimum uygun dozda intravenöz bolus enjeksiyon yoluyla uygulandığında tedaviye bağı fetal toksisite gözlenmemiştir.

Tavşanlarda peramivir, gestasyonel günlerin 7 ila 19'unda günde bir kez intravenöz bolus enjeksiyonla 25, 50, 100 ve 200 mg/kg/gün dozlarında uygulanmıştır. Maternal toksik doz düzeylerinde (100 ve 200 mg/kg/gün) gelişimsel toksisite (kürtaç veya erken doğum) gözlemlenmiştir ve bu da önerilen dozda insanlarda görülenin yaklaşık 8 katı maruziyete yol açmıştır. Tavşanlarda gelişimsel toksisite olmayan dozlardaki maruziyet, insanlarda önerilen dozdaki maruziyetten daha az olmuştur.

Laktasyon dönemi

Hayvanlarda mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler, peramivirin süte geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Yeni doğanlar/bebekler için risk göz ardı edilemez. Emzirmenin kesilmesine veya peramivir tedavisinin kesilmesine/tedaviden kaçınılmasına, emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin anne için yararı dikkate alınarak bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneğı/Fertilite

Peramivirin sıçanlarda 600 mg/kg/güne kadar çiftleşme veya doğurganlık üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır; bu dozlarda maruziyet, klinik olarak önerilen dozda insanlarda görülenin yaklaşık 8 katı olmuştur.

Peramivir'in doğurganlık üzerindeki etkisine ilişkin hiçbir insan verisi mevcut değildir.

Peramivir'in hayvan çalışmalarında çiftleşme veya doğurganlık üzerinde etkisi olmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

INFLUVIRAN'ın araç ve makine kullanma yeteneğı üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki olumsuz reaksiyonlar etiketlemenin diğer bölümlerinde tartışılmaktadır:

- Ciddi cilt ve aşırı duyarlılık reaksiyonları (bkz. Bölüm 4.4)
- Nöropsikiyatrik olaylar (bkz. Bölüm 4.4)

Güvenlilik profilinin özeti

Klinik çalışmalar çok çeşitli koşullar altında yürütüldüğünden, bir ilacın klinik çalışmalarında gözlenen advers reaksiyon oranları, başka bir ilacın klinik çalışmalarındaki oranlarla doğrudan karşılaştırılmaz ve uygulamada gözlenen oranları yansıtmayabilir.

Yetişkinlerde Advers Reaksiyonlar (18 yaş ve üzeri)

Beş randomize, çift kör, kontrollü çalışmada akut komplike olmayan influenzalı 1399 gönüllüye 600 mg'a kadar dozlarda intravenöz veya intramüsküler olarak uygulanan tek doz INFLUVIRAN verilmiştir. INFLUVIRAN 600 mg (intravenöz veya intramüsküler) uygulanan 664 gönüllü arasından en yaygın olarak gözlemlenen advers reaksiyon, plasebo verilen gönüllülerde %7'ye göre %8'lik oranda diyare olmuştur. INFLUVIRAN 600 mg verilen gönüllülerin hiçbirisi ciddi advers olay yaşamamış ve gönüllülerin <%1'i advers reaksiyon nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır.

Monoterapi olarak INFLUVIRAN 600 mg (n = 101) ile tedavi edilen, hastaneye kaldırılmayı gerektiren ciddi influenzalı gönüllülerin alt grubunda kabızlık (%4'e karşı %2), insomnia (%3'e karşı %0), AST artışı (%3'e karşı %2) ve hipertansiyon (%2'ye karşı %0) advers reaksiyonları plaseboya göre INFLUVIRAN ile daha sık bildirilmiştir.

Adolesanlar ve Pediyatrik Gönüllülerde (6 ay ila 17 yaş) Meydana Gelen Advers Reaksiyonlar

Advers reaksiyonların değerlendirmesi akut komplike olmayan influenzalı 6 ay ila 17 yaş arasındaki 130 adolesan ve pediyatrik gönüllüye tek doz INFLUVIRAN ile açık etiketli tedavinin (n = 107) veya oseltamivir ile 5 gün tedavinin (n = 23) verildiği randomize, aktif kontrollü bir çalışmaya dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

6 ay ila 17 yaş arasındaki gönüllülerde INFLUVIRAN'ın güvenlik profili genel olarak yetişkinlerde gözlenene benzer olmuştur. INFLUVIRAN ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda bildirilip, yetişkinlerde bildirilmeyen tek advers reaksiyon (gönüllülerin $\geq$ %2'sinde meydana gelmiştir) kusma olmuştur (oseltamivir için %3'e karşı %9). INFLUVIRAN ile tedavi edilen pediyatrik gönüllülerin $\geq$ %2'sinde meydana gelen (ve daha önceden yetişkinlerde bildirilmeyen) tek klinik olarak anlamlı laboratuvar anormalliği (DAIDS Grade 2) daldırma çubuğu analizi ile %3 oranında proteinüri olmuştur (oseltamivir için %0).

İstenmeyen etkilerin değerlendirilmesi aşağıdaki sıklıklara dayanarak yapılır:

Çok yaygın ($\geq$ 1/10); yaygın ($\geq$ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan ($\geq$ 1/1000 ila <1/100); seyrek ($\geq$ 1/10000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

Advers etkiler klinik çalışmalardan havuzlanmış analizlerle MedDRA sistemi organ sınıfına göre listelenmiştir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Nötrofil sayısında azalma

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyon*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Proteinüri, serum glikoz seviyesinde artış

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: İnsomnia

Bilinmiyor: Anormal davranış*, deliryum*, halüsinasyon*

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Konstipasyon, diyare

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: Alanin aminotransferaz (ALT) artışı, aspartat aminotransferaz (AST) artışı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Eritema multiforme

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu*, ekfoliyatif dermatit*, kızarıklık*

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kan kreatin fosfokinaz artışı

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

INFLUVIRAN ile akut doz aşımına ilişkin insan çalışmaları mevcut değildir. INFLUVIRAN ile doz aşımının tedavisi, hastanın yaşam bulgularının izlenmesi ve klinik durumunun gözlenmesi dahil genel destekleyici önlemlerden oluşmalıdır. INFLUVIRAN ile doz aşımı için spesifik bir antidot bulunmamaktadır.

INFLUVIRAN renal yolla atılır. Ayrıca hemodiyaliz ile de atılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviraller, nöraminidaz inhibitörleri
ATC kodu: J05AH03

Etki mekanizması

Peramivir, enfekte hücrelerin plazma membranından viral partiküller salan bir enzim olan influenza virüsü nöraminidazının inhibitörüdür. İnfluenza A/H1N1 virüsü, influenza A/H3N2 virüsü ve influenza B virüsü klinik izolatlarına karşı biyokimyasal tayinlerde peramivirin medyan nöraminidaz inhibitör aktiviteleri (IC₅₀ değerleri), floresan olarak etiketlenmiş MUNANA substratında sırasıyla 0,16 nM (n = 44; aralık: 0,01 ila 1,77 nM), 0,13 nM (n = 32; aralık: 0,05 ila 11 nM) ve 0,99 nM (n = 39; aralık: 0,04 ila 54,2 nM) olmuştur.

Antiviral Aktivite

Peramivirin influenza virüsünün laboratuvar suşlarına ve klinik izolatlarına karşı antiviral aktivitesi hücre kültüründe belirlenmiştir. Hücre kültüründe influenza virüsünün inhibisyonu için gerekli peramivir konsantrasyonları, kullanılan miktar tayini yöntemine ve test edilen virüse bağlı olarak değişiklik göstermiştir. Hücre kültürü tayinlerinde peramivirin medyan %50 etkili konsantrasyonları (EC₅₀ değerleri) influenza A/H1N1 virüsü, A/H3N2 virüsü ve B virüsü suşları için sırasıyla 2,6 nM (n = 13; aralık: 0,09 ila 21 nM), 0,08 nM (n = 17; aralık: 0,01 ila 1,9 nM) ve 4,8 nM (n = 11; aralık: 0,06 ila 120 nM) olmuştur.

Hücre kültüründeki antiviral aktivite, nöraminidaz tayinindeki inhibitör aktivitesi ve insanlarda influenza virüsü replikasyonunun inhibisyonu arasındaki ilişki henüz belirlenmemiştir.

Direnç

Hücre kültürü: Peramivire karşı hassasiyetin azaldığı influenza A ve B virüsü izolatları, peramivirin artan konsantrasyonları varlığında hücre kültürünün seri pasajı ile geri kazanılmıştır. Viral nöraminidaz veya hemagglutinin proteinlerinde amino asit değişimleri ile influenza virüsünün peramivir ile inhibisyona karşı duyarlılığının azaltılması sağlanabilir.

Tablo 4: Hücre Kültürü Çalışmalarında Peramivir ile Seçilen Amino Asit Değişimleri

Tür / Alt Tür			
Protein	A/H1N1 ^a	A/H3N2 ^b	Bc
HAd	D125S, R208K	N63K, G78D, N145D, K189E	T139N, G141E, R162M, D195N, T198N, Y319H
NA	N58D, I211T, H275Y	-	H273Y

^a Numaralandırma A/California/04/2009'a dayanmaktadır.

^b Numaralandırma A/Texas/50/2012'ye dayanmaktadır.

^c Numaralandırma B/Massachusetts/02/2012'ye dayanmaktadır.

^d Numaralandırma öngörülen sinyal peptidinden sonra başlar.

In vivo: Peramivir ile gerçekleştirilen klinik çalışmalar sırasında toplanan klinik izolatlarda peramivire karşı hassasiyette azalma ile ilişkili amino asit değişimleri olan influenza A ve B virüsü izolatları gözlenmiştir. Peramivire karşı hassasiyette azalma ile ilişkili olabilecek toplum sürveyans çalışmaları sırasında numunesi alınan viral izolatlarda amino asit değişimleri de gözlenmiştir (Tablo 5). Hassasiyette azalmanın klinik etkisi bilinmemektedir ve suşa bağlı olabilir.

Tablo 5: Klinik Virüs İzolatlarında Peramivire Karşı Hassasiyette Azalma İle İlişkili Nöraminidaz ve Hemaglutinin Amino Asit İkameleri

Protein		Tür / Alt Tür		
		İnfluenza A/H1N1 ^a	İnfluenza A/H3N2 ^b	İnfluenza B ^c
NA	Klinik Çalışma	R152K, H275Y	R292K, N294S	-
	Toplum Sürveyans Çalışmaları	G147R, I223R/V, S247N/R, H275Y	E119V, Q136K, D151A/E/G/N/V, Q391K	H134N/Y, P139S, D197E/N/Y, I221T/V, R374K, D432G
HA	Klinik Çalışma	V479F	-	-

^a Numaralandırma A/California/04/2009'a dayanmaktadır.

^b Numaralandırma A/Texas/50/2012'ye dayanmaktadır.

^c Numaralandırma B/Massachusetts/02/2012'ye dayanmaktadır.

INFLUVIRAN verilmemiş bireylerde nöraminidaz direnci ile ilişkili amino asitleri değişimlerini eksprese eden, bulaşıcı mevsimsel influenza suşları gözlenmiştir. INFLUVIRAN'ı reçete eden hekimler influenza ilaç duyarlılık durumları ile ilgili Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) gibi sağlık otoritelerinden elde ettikleri güncel bilgileri ve tedavi etkilerini INFLUVIRAN kullanımı için karar verirken, göz önünde bulundurmalarıdır.

Zoonotik Virüsler: Nöraminidaz biyokimyasal tayinlerin peramivire karşı hassasiyette azalma sağlayan H5N1 ve H7N9 klinik viral izolatlarında amino asit değişimleri gözlenmiştir (Tablo 6). Bu virüslerde hassasiyette azalmanın klinik etkisi bilinmemektedir ve spesifik amino asit değişimlerin peramivire karşı virüs hassasiyetinin üzerindeki etkileri suşa bağlı olabilir.

Tablo 6. Zoonotik Potansiyele Sahip Kuş Gribi Virüslerinde Gözlenen ve Peramivire Karşı Hassasiyette Azalma İle İlişkili Olan Amino Asit Değişimleri

Protein	Tür / Alt Tür	
	İnfluenza A/H5N1 ^a	İnfluenza A/H7N9 ^b
NA	H275Y	R292K

^a Numaralandırma A/California/04/2009'a dayanmaktadır.

^b Numaralandırma A/Texas/50/2012'ye dayanmaktadır.

Çapraz Direnç

Nöraminidaz biyokimyasal tayinlerinde ve hücre kültürü tayinlerinde peramivir, oseltamivir ve zanamivir arasında çapraz direnç gözlenmiştir. Peramivir ve oseltamivir veya zanamivire karşı hassasiyette azalma ile sonuçlanan amino asit değişimleri Tablo 7'de özetlenmiştir. Hassasiyette azalmanın klinik etkisi bilinmemektedir ve suşa bağlı olabilir.

Tablo 7: Hassasiyet Tayinlerinde Peramivir ve Oseltamivir veya Zanamivir Arasında Çapraz Dirence Sahip Amino Asit Değişimlerinin Özeti

		Tür / Alt Tür		
	Protein	A/H1N1 ^a	A/H3N2 ^b	B ^c
Oseltamivir	HA _d	-	N63K, N145D	-
	NA	E119V, D151G/N, R152K, Y155H, D199G, I223R/T/V, S247N, G249R+I267V, H275Y, N295S, Q313R, R368K, I427T	E119I/V, I222V, S247P, R292K, N294S	P139S, G140R, D197E/N/Y, I221T/V, H273Y, R374K, G407S
Zanamivir	HA _d	-	N63K, N145D	-
	NA	Q136K, R152K, Y155H, D199G, I223T, S247N, G249R+I267V, N295S, Q313R, R368K, I427T	E119G/V, T148I, D151A/G/N/V, I222V, S247P, R292K, N294S	E117A/D/G, P139S, R150K, D197E/N/Y, R292K, R374K, G407S

^a Numaralandırma A/California/04/2009'a dayanmaktadır.

^b Numaralandırma A/Texas/50/2012'ye dayanmaktadır.

^c Numaralandırma B/Massachusetts/02/2012'ye dayanmaktadır.

^d Numaralandırma öngörülen sinyal peptidinden sonra başlar

Nöraminidaz inhibitörü sınıfı (peramivir, oseltamivir, zanamivir) ve M2 iyon kanalı inhibitörü sınıfı (amantadin, rimantadin) arasında çapraz direnç sağlayabilecek herhangi bir tek amino asit değişimi tespit edilmemiştir. Ancak bir virüs, nöraminidaz içinde nöraminidaz inhibitörü direnci ile ilişkili bir değişimi ve M2 içinde M2 iyonu kanalı inhibitörü direnci ile ilişkili değişimi taşıyabilir ve bu nedenle her iki inhibitör sınıfına karşı dirençli olabilir. Fenotipik çapraz direnç değerlendirmelerinin klinik önemi henüz belirlenmemiştir ve suşa bağlı olabilir.

İmmün Yanıt

Herhangi bir influenza aşısı/peramivir etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir. (bkz. Bölüm 4.5)

Klinik çalışmalar

Yetişkinlerde Akut Komplike Olmayan İnfluenza

Çalışma 621 akut komplike olmayan influenzalı 120 ila 65 yaşındaki gönüllülerde 30 dakika boyunca uygulanan tek intravenöz INFLUVIRAN 300 mg, INFLUVIRAN 600 mg veya plasebo uygulamasının değerlendirildiği Japonya’da gerçekleştirilen randomize, çok merkezli, körleştirilmiş bir çalışmadır. En az 2 eşlik eden belirli (öksürük, nazal semptomlar, boğaz ağrısı, miyalji, üşüme/terleme, kırıklık, bitkinlik veya baş ağrısı) ile $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (aksiller) ateş ve influenza virüsü için pozitif hızlı antijen testi olan gönüllüler uygun olmuştur. Buna ek olarak katılan tüm gönüllülerin ateş düşürücü ilaç kullanmasına izin verilmiştir.

Belirtilerin başlangıcından sonra 48 saat içinde çalışma tedavisine başlanmıştır. Çalışmaya katılan gönüllülerin influenza belirtilerini günde iki kere “yok”, “hafif”, “orta” veya “şiddetli” şeklinde değerlendirmesi gerekmiştir. Belirtilerin hafiflemesine kadar geçen süre olan primer sonlanım noktası, çalışma ilacının başlangıcından influenzanın 7 belirtisinin hepsinin (öksürük, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, baş ağrısı, ateş, miyalji, bitkinlik) olmadığı veya en az 21,5 saat boyunca en fazla “hafif” düzeyde olduğu 24 saatlik sürecin başlangıcına kadar geçen saat sayısı olarak tanımlanmıştır.

İnfluenza olduğu teyit edilmiş ve çalışma ilacı uygulanmış gönüllülerden oluşan genel etkililik popülasyonunda toplam 297 gönüllü olmuştur. INFLUVIRAN 600 mg doz grubuna katılan 98 gönüllü arasında ortalama yaş 34 olup, %55’i erkek ve %34’ü sigara içenlerden oluşmuş ve %99’u influenza A virüsü ve %1’i influenza B virüsü ile enfekte olmuştur. Gönüllülerin çoğunda (%52) başvuru zamanında 24 saatten az süredir influenza hastalığı olmuştur.

Genel olarak INFLUVIRAN 600 mg verilen gönüllülerde, plasebo verilenlere göre influenza belirtileri medyan 21 saat daha erken hafiflemiştir. 600 mg grubunda normal ateşe ($<37^{\circ}\text{C}$) dönüşü kadar geçen medyan süre, plaseboya göre yaklaşık 12 saat daha erken olmuştur. INFLUVIRAN’ın influenza B virüsündeki etkililiğini belirlemek için influenza B virüsü ile enfekte yetersiz sayıda gönüllü katılmıştır.

Pediyatrik Gönüllülerde Akut Komplike Olmayan İnfluenza

Çalışma 305, en az bir solunumla ilgili belirti (öksürük veya rinit) veya pozitif influenza hızlı antijen testi ile birlikte $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ (oral) ateşi olan akut komplike olmayan influenzalı 6 ay ila 17 yaşındaki gönüllülerde en az 15 dakika boyunca uygulanan tek intravenöz INFLUVIRAN dozunun güvenliliği, farmakokinetiği ve etkililiğinin değerlendirilmesi için randomize, çok merkezli, açık etiketli, aktif kontrollü bir çalışma olmuştur. Belirtilerin başlangıcından sonra 48 saat içinde çalışma tedavisine başlanmıştır. Gönüllüler INFLUVIRAN 600 mg (13 ila 17 yaş), maksimum 600 mg dozuna kadar INFLUVIRAN 12 mg/kg (6 ay ila 12 yaş) veya 5 gün boyunca günde iki kere oral oseltamivir verilecek şekilde randomize edilmiştir. Buna ek olarak katılan tüm gönüllülerin ateş düşürücü ilaç kullanmasına izin verilmiştir.

Çalışma ilacı uygulanmış influenza olduğu teyit edilen gönüllülerden oluşan genel etkililik popülasyonunda toplam 97 gönüllü olmuştur. INFLUVIRAN ile tedavi edilen 81 gönüllü

arasında ortalama yaş 7,5 olup, %52'si erkek, %60'ı influenza A virüsü, %33'ü influenza B virüsü ile enfekte olmuş ve %6'sı influenza A ve B virüsleri ile birlikte enfekte olmuştur.

Primer sonlanım noktası advers olaylar, laboratuvar analizi, yaşam bulguları ve fiziksel muayeneler ile ölçüldüğü üzere peramivirin oseltamivire göre güvenliliği olmuştur. Sekonder sonlanım noktalarının arasında influenza belirtilerinin iyileşmesine kadar geçen süre ve ateşin iyileşmesine kadar geçen süre gibi etkililik sonuçları yer almıştır; ancak çalışma bu sekonder sonlanım noktalarında istatistiksel olarak anlamlı farkları tespit etmek için tasarlanmamıştır. İnfluenza belirtilerinin hafiflemesine kadar geçen medyan süre, oseltamivir verilen gönüllülerde 100 saate (çeyrekler arası aralık: 57 ila 145 saat) kıyasla INFLUVIRAN verilen gönüllülerde 79 saat (çeyrekler arası aralık: 31 ila 126 saat) olmuştur. Normal ateşe (<37°C) dönüşe kadar geçen medyan süre, INFLUVIRAN ve oseltamivir verilen gönüllülerde sırasıyla 40 saat (çeyrekler arası aralık: 21 ila 68 saat) ve 35 saat (çeyrekler arası aralık: 16 ila 42 saat) olmuştur (bkz. Bölüm 4.2).

Hastaneye Yatırılmayı Gerektiren Ciddi İnfluenza

Hastaneye yatırılmayı gerektiren ciddi influenza olan hastalarda INFLUVIRAN'ın etkililiği belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.1).

Hastaneye yatırılmayı gerektiren ciddi influenzalı 398 gönüllüde randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışma (Çalışma 301) gerçekleştirilmiştir. Gönüllüler 5 gün boyunca her gün INFLUVIRAN 600 mg artı bakım standardı vs. bakım standardı artı belirtilerin başlangıcından sonra 72 saat içerisinde plasebo verilmek üzere randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası, çalışma tedavisinin başlangıcından 5 bulgunun (ateş, oksijen saturasyonu, solunum hızı, kalp atım hızı veya sistolik kan basıncı) en az 4 tanesinin en az 24 saat boyunca geçmiş olmasına kadar saat cinsinden geçen süre olarak tanımlanan klinik iyileşme olmuştur. INFLUVIRAN artı bakım standardı, tek başına bakım standardına göre klinik iyileşmeye kadar geçen medyan süreyi iyileştirmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

30 dakika boyunca tek doz INFLUVIRAN 600 mg'ın intravenöz olarak uygulanmasının ardından infüzyon sonunda 46,800 ng/mL'lik (46,8 µg/mL) maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) ulaşılmıştır. EAA_{0-∞} değerleri 102,700 ng•sa/mL olmuştur.

Dağılım:

Peramivirin insan plazma proteinlerine in vitro olarak bağlanma oranı <%30'dur.

Popülasyon farmakokinetiği analizine dayanarak merkezi dağılım hacmi 12,56 L olmuştur.

Biyotransformasyon:

Peramivir sitokrom P450 (CYP) enzimleri için bir substrat değildir, glukuronidasyonu ekilememektedir ve P-glikoprotein aracılı taşınımın substratı veya inhibitörü değildir.

Peramivir insanlarda anlamlı düzeyde metabolize edilmemektedir.

Eliminasyon:

Tek doz olarak 600 mg'ın sağlıklı gönüllülere intravenöz yolla uygulanmasının ardından INFLUVIRAN'ın eliminasyon yarılanma süresi yaklaşık 20 saattir. INFLUVIRAN'ın majör eliminasyon yolu böbrek aracılığıylaadır. Değişmemiş peramivirin renal klirensi, toplam klirensin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. 10 güne kadar günde bir veya kere uygulanan çoklu dozlardan sonra ihmal edilebilir düzeyde birikim gözlenmiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

İntravenöz INFLUVIRAN uygulamasının (önerilen dozun 0,17 ila 2 katı) ardından farmakokinetik parametreler, doz ve maruziyet parametreleri (C_{maks} ve EAA) arasında doğrusal bir ilişkinin olduğunu göstermiştir.

Özel popülasyonlarda farmakokinetik

Irk

Peramivirin farmakokinetiği öncelikli olarak beyaz ve Asyalı popülasyonda değerlendirilmiştir. Irkın ortak değişken olarak dahil edildiği bir popülasyon farmakokinetik analizine göre dağılım hacmi ağırlığa ve Asya ırkına bağımlıydı. Ağırlığa veya Asya ırkında olmaya dayalı bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Cinsiyet

Peramivirin farmakokinetiği kadın ve erkek hastalarda benzer bulunmuştur.

Pediyatrik hastalar

Peramivir farmakokinetiği akut komplike olmayan influenzalı 6 ay ila 17 yaş arasındaki pediyatrik gönüllülerde değerlendirilmiştir. Bu çalışmada farmakokinetik numune alımı, peramivir uygulamasından sonra yaklaşık 3 saate sınırlandırılmıştır. Geometrik ortalama (GO) farmakokinetik parametreleri Tablo 8'de sağlanmıştır.

**Tablo 8. Yetişkinlere Kıyasla Yaş Grubuna Göre
Geometrik Ortalama (%CV) C_{maks} ve EAA₀₋₃**

Yaş Grubu	GO C_{maks} (ng/mL) (%CV)	GO EAA ₀₋₃ (ng•sa/mL) (%CV)
6 ay ila <2 yaş	38,000 (73,7)	46,200 (35,8)
2 ila <7 yaş	47,400 (48,4)	62,700 (39,7)
7 ila <13 yaş	61,200 (53)	76,300 (43,1)
13 ila <18 yaş	51,500 (33)	65,500 (28,1)
Sağlıklı Yetişkinler (Çalışma 113)	45,700 (21,5)	68,500 (19,1)

2 ila 17 yaş arasındaki gönüllülerde peramivir farmakokinetiği yetişkinlerdekine benzer olmuştur. 6 ay ila 2 yaşından küçük pediyatrik hastalarda EAA₀₋₃ ve C_{maks} GO değerleri,

sırasıyla 0,68 (0,52 ila 0,88) ve 0,83 (0,59 ila 1,18) (GA %90) ile sağlıklı yetişkin gönüllülerdeki değerlerden daha düşük bulunmuştur. Maruziyetteki farkın klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir.

Geriyatrik hastalar

Yaşlı gönüllülerde peramivir farmakokinetiği yaşlı olmayan gönüllülere benzer olmuştur. 4 mg/kg'lık tek intravenöz dozdan sonra peramivirin pik konsantrasyonları, genç yetişkinlere kıyasla yaşlı gönüllülerde yaklaşık %10 daha yüksek olmuştur (22,647 ng/mL'ye kıyasla 20,490 ng/mL). Kararlı durumda peramivire maruziyet (EAA₀₋₁₂), genç yetişkinlere kıyasla yaşlı gönüllülerde yaklaşık %34 daha yüksek olmuştur (61,572 ng/mL' ye kıyasla 46.000 ng•sa/mL). Yaşlı hastalar için doz ayarlamasına gerek yoktur.

Böbrek yetmezliği

Farklı derecelerde böbrek yetmezliği olan yetişkin gönüllülerde çalışma gerçekleştirilmiştir. Normal böbrek fonksiyonu olan eş zamanlı bir kohort ile karşılaştırıldığında ortalama C_{maks} değerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (her kohortta 6 gönüllü). Ancak tek bir 2 mg/kg intravenöz dozdan sonra EAA_{0-∞}, kreatinin klirensi 50 ila 79, 30 ila 49 ve 10 ila 29 mL/dk olan gönüllülerde sırasıyla %28, %302 ve %412 oranında artmıştır.

Hemodiyaliz, peramivirin sistemik maruziyetini %73 ila %81 oranında azaltmada etkili olmuştur.

Kreatinin klirensi <50 mL/dk olan 13 yaş ve üzeri yetişkin ve adolesan hastalar için daha düşük INFLUVIRAN dozu önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği olan pediatrik gönüllülerde peramivirin farmakokinetiği incelenmemiştir. Normal böbrek fonksiyonu olan pediatrik hastalarda farmakokinetiğin yetişkinlerde gözlenen ile karşılaştırılabilir olduğu göz önünde bulundurulduğunda böbrek yetmezliği olan >2 yaşındaki pediatrik hastalarda aynı orantılı doz azaltımı önerilmektedir. Böbrek yetmezliği olan 2 yaşından küçük pediatrik hastalarda, bu yaştaki renal fonksiyonun yetersiz gelişimi göz önünde bulundurulduğunda dozun azaltılması için bir öneride bulunulamamaktadır (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde peramivirin farmakokinetiği henüz incelenmemiştir. Peramivirin eliminasyon yoluna dayanarak karaciğer yetmezliği olan hastalarda peramivir farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı değişikliklerin yapılması beklenmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinogenez, Mutagenez, Fertilitenin Bozulması

Karsinogenez

İntravenöz peramivir enjeksiyonu ile karsinogenesis çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Ancak Sprague-Dawley sıçanlarında gerçekleştirilen bir oral karsinogenesis çalışmasında klinik olarak önerilen 600 mg/gün dozunda insanlarınkinin 0,2 ila 0,5 katı ilaç maruziyetlerinde ilaç ile ilişkili neoplazma gözlenmemiştir.

Mutagenez

Peramivir Ames bakteriyel ters mutasyon tayini, Çin hamster over kromozomal aberasyon testi ve intravenöz uygulama ile *in vivo* fare mikronükleus testi dahil birçok *in vitro* ve *in vivo* tayinde mutajenik veya klastojenik olmamıştır.

Fertilitenin Bozulması

Maruziyetin klinik olarak önerilen dozda insanlardakinin yaklaşık 8 katı olduğu 600 mg/kg/güne kadar dozda peramivirin sıçanlarda çiftleşme veya fertilité üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

Hayvan Toksikolojisi ve/veya Farmakolojisi

Peramivir tavşanlarda renal tübüler nekroz ve anormal böbrek fonksiyonuna neden olmuştur. Toksisiteler arasında kortikal alanlarda protein döküntüleri içeren tübüler dilatasyon ve nekroz, kortikomedüller birleşim yerlerinde mineralizasyon içeren genişlemiş tübüller ve multifokal tübüler rejenerasyon yer almıştır. Klinik olarak önerilen dozda insanlardakinin yaklaşık 2 ila 4 katı maruziyetlerde görülen peramivir renal toksisitesi açısından duyarlı tür tavşan olmuştur.

Hayvan üreme çalışmalarında, peramivir organogenez sırasında maksimum dozda intravenöz bolus enjeksiyonu yoluyla uygulandığında sıçanlarda herhangi bir advers gelişimsel etki gözlenmemiştir ve bu durum önerilen dozda insanlarda görülenin yaklaşık 8 katı sistemik ilaç maruziyeti (EAA) ile sonuçlanmıştır. Ancak peramivir aynı gebelik dönemi sırasında sıçanlara sürekli intravenöz infüzyon yoluyla uygulandığında, renal papillada azalma ve genişlemiş üreterlerden oluşan fetal anormallikler gözlenmiştir. Tavşanlarda peramivirin organogenez sırasında önerilen dozda insanlardakinin 8 katı maruziyette uygulanması, maternal olarak toksik dozda gelişimsel toksisite (kürtaj veya prematüre doğum) ile sonuçlanmıştır.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit (pH ayarlama ajanı)

Hidroklorik asit (pH ayarlama ajanı)

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

INFLUVIRAN enjeksiyonu %0,9 veya %0,45 sodyum klorür, %5 dekstroza veya laktatlı Ringer ile geçimlidir. INFLUVIRAN'ı diğer intravenöz ilaçlarla birlikte karıştırmayın veya infüze etmeyin.

INFLUVIRAN enjeksiyonu polivinilklorür (PVC) torbalar ve PVC içermeyen torbalar, polipropilen enjektörler ve polietilen tüpler gibi uygulama için yaygın olarak kullanılan materyaller ile geçimlidir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanım öncesi saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında yapılmadıkça, normalde 2°-8°C 'de 24 saatten uzun olmayacaktır. Eğer buzdolabında saklanırsa, seyreltilmiş INFLUVIRAN çözeltisinin oda sıcaklığına gelmesini bekleyin ve ardından hemen uygulayın.

INFLUVIRAN 2°-8°C sıcaklığında saklandığında 24 saat boyunca aşağıdaki parenteral çözeltilerde fiziksel olarak uyumlu ve kimyasal olarak stabil olduğu bulunmuştur:

- 100 mL %0,9 NaCl
- 100 mL %0,45 NaCl
- 100 mL %5 Dekstroz
- 100 mL Laktatlı Ringer

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Primer ambalaj:

Renksiz Tip I cam 20R flakon, 20 mm gri bromobütil tıpalı, 20 mm mavi renkli plastik, alüminyum flip-off kapak kullanılarak kapatılmıştır.

Sekonder ambalaj:

İçerisinde 3 flakon, 5 flakon veya 10 adet flakon içeren baskılı karton kutularda, kullanma talimatı ile birlikte satışa sunulmaktadır

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

İstemsiz meydana gelen mikrobiyal kontaminasyonu önlemek için INFLUVIRAN'ın hazırlanması sırasında aseptik teknik kullanılır. Çözelti herhangi bir koruyucu madde veya bakteriyostatik madde içermemektedir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7 RUHSAT SAHİBİ

Centurion İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Sarıyer/İstanbul

8 RUHSAT NUMARASI

2025/522

9 İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.11.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-