

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alpivab 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert 20 ml hætteglas med koncentrat indeholder 200 mg peramivir.
1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 10 mg peramivir (vandfri base).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml koncentrat indeholder 0,154 millimol (mmol) natrium, svarende til 3,54 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Alpivab er indiceret til behandling af uncompliceret influenza hos voksne og børn fra 2 år og opefter (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Alpivab bør administreres som en intravenøs enkeltdosis inden for 48 timer efter debut af influenza-symptomer.

Den anbefalede intravenøse enkeltdosis af peramivir afhænger af alder og legemsvægt, jf. tabel 1.

Tabel 1: Dosis af peramivir baseret på alder og legemsvægt

Alder og legemsvægt	Anbefalet enkeltdosis
Børn fra 2 år og < 50 kg	12 mg/kg
Børn fra 2 år og ≥ 50 kg	600 mg
Voksne og unge (13 år og opefter)	600 mg

Ældre

Det er ikke nødvendigt at tilpasse dosis på grund af alder (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosen bør nedsættes hos voksne og unge (13 år og opefter) med en absolut glomerulær filtrationshastighed (GFR) under 50 ml/min, jf. tabel 2 (se pkt. 4.4 og 5.2).

Tabel 2: Dosis af peramivir til voksne og unge (fra 13 år og 50 kg) baseret på absolut GFR

Absolut glomerulær filtrationshastighed (GFR)*	Anbefalet enkeltdosis
≥50	600 mg
30-49	300 mg
10-29	200 mg

* Absolut GFR ikke justeret for legemsoverflade

Hos voksne og unge (fra 13 år og 50 kg) med kronisk nedsat nyrefunktion, og som er i hæmodialyse, bør peramivir administreres efter dialyse ved en dosis, der er tilpasset nyrefunktionen (se tabel 2).

Der er ikke tilstrækkelige kliniske data for børn og unge under 13 år eller med en legemsvægt under 50 kg og nedsat nyrefunktion til at kunne fremsætte doseringsanbefalinger.

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Peramivirs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Alpivab administreres via intravenøs infusion over 15-30 minutter.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner

Der er rapporteret om anafylaktiske reaktioner og alvorlige hudreaktioner (herunder erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom) ved brug af peramivir (se pkt. 4.8). Hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner under infusionen af peramivir, skal infusionen stoppes øjeblikkeligt, og relevant behandling bør iværksættes.

Neuropsykiatriske hændelser

Delirium, hallucinationer og unormal adfærd er blevet indberettet hos patienter med influenza, der fik peramivir. Disse hændelser blev primært indberettet hos pædiatriske patienter, og de havde ofte en pludselig debut og forsvandt hurtigt igen. Peramivirs rolle i disse hændelser er ikke klarlagt. Patienter med influenza bør overvåges tæt for tegn på unormal adfærd.

Nedsat nyrefunktion

Der er rapporteret om akut nyresvigt, nyresvigt, præ-nyresvigt, nyresygdom, anuri, nefritis og øget blodkreatinin hos patienter med influenza, som fik peramivir. De fleste af tilfældene forekom hos ældre patienter med komorbiditeter, som samtidigt tog flere andre lægemidler. Peramivirs rolle i disse hændelser er ikke klarlagt. Nyrefunktionen hos patienter med influenza og eksisterende sygdomme bør overvåges tæt.

Begrænsninger i de kliniske data

Virkningen af en enkeltdosis peramivir mod ukompliceret influenza blev påvist i en enkelt placebokontrolleret undersøgelse af 300 voksne patienter i Japan i influenzasæsonen 2007/2008. Den anbefalede intravenøse enkeltdosis på 600 mg medførte en forkortelse af den mediane tid til symptomlindring på 21 timer (se pkt. 5.1).

De tilgængelige data understøtter ikke en konklusion om, at peramivir er effektivt hos patienter med influenza B eller hos patienter med kompliceret influenza.

Resistens over for peramivir

Influenza A/H1N1-vira, der indeholder H275Y-mutationen, har nedsat følsomhed for peramivir og oseltamivir. I en klinisk undersøgelse blev der ikke påvist nogen statistisk signifikant klinisk fordel ved peramivir over for placebo hos patienter, der var inficeret med A/H1N1-virus, der indeholdt H275Y-mutationen. Der bør tages hensyn til tilgængelige oplysninger om følsomhed for influenza-lægemidler ved beslutning om behandling med peramivir (se pkt. 5.1).

Risiko for bakterieinfektioner

Der er ikke evidens for virkning af peramivir ved sygdomme, der skyldes andre stoffer end influenza-vira. Alvorlige bakterieinfektioner kan begynde med influenza-lignende symptomer eller kan forekomme samtidig med eller opstå som komplikationer til influenza-sygdom. Det er ikke påvist, at peramivir kan forebygge sådanne komplikationer.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 212,4 mg natrium pr. 3 hætteglas, svarende til 10,6 % af det anbefalede maksimale daglige indtag på 2 g natrium, som Verdenssundhedsorganisationen (WHO) anbefaler for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Peramivirs potentiale for interaktioner med andre lægemidler vurderes at være lavt på grundlag af den kendte udskillelsesvej for peramivir.

Vacciner med levende svækket influenza anbefales ikke i de første 48 timer efter administration af Alpipab på grund af et teoretisk risiko for, at peramivir kan reducere vaccinnens immunogenicitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 graviditetsudfald) fra anvendelse af peramivir til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Som forsigtighedsforanstaltning bør peramivir undgås under graviditet.

Amning

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg har vist, at peramivir udskilles i mælk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med peramivir seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om peramivirs indvirkning på fertiliteten. Peramivir havde ingen indvirkning på parring eller fertilitet i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Peramivir påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De væsentligste alvorlige bivirkninger ved peramivir er anafylaksi og hudreaktioner, herunder erythema multiforme og Stevens-Johnsons syndrom.

Blandt 467 voksne forsøgspersoner med ukompliceret influenza, som fik en intravenøs enkeltdosis peramivir på 600 mg i kliniske undersøgelser, var de hyppigst observerede bivirkninger nedsat neutrofiltal (3,2 %) og kvalme (2,4 %).

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Hyppigheden defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) og meget sjælden ($< 1/10\,000$).

Tabel 3: Bivirkninger i undersøgelser af peramivir til behandling af ukompliceret influenza hos voksne

Systemorganklasse	Bivirkninger efter hyppighed*			
	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem	nedsat neutrofiltal			
Immunsystemet				anafylaktisk reaktion*, anafylaktisk chok*
Metabolisme og ernæring	forhøjet laktatdehydrogenase i blodet	nedsat appetit, nedsat albumin i blodet, øget chlorid i blodet, nedsat blodsukker, nedsat laktatdehydrogenase i blodet, øget kalium i blodet, øget natrium i blodet, øget urinsyre i blodet, øget total protein		
Psykiske forstyrrelser		søvnløshed		unormal adfærd*, delirium*

Systemorganklasse	Bivirkninger efter hyppighed*			
	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Nervesystemet		hypoæstesi, paræstesi		
Øjne		sløret syn		
Hjerte		forlænget QT på ekg		
Mave-tarm-kanalen	kvalme, opkastning	smerter i øvre del af maven, ubehag i maven, gastritis		
Lever og galdeveje		forhøjet gammaglutamyltransferase		leversygdom*, forhøjet alaninaminotransferase*, forhøjet aspartataminotransferase*
Hud og subkutane væv		dermatitis, lægemiddelrelateret udslæt, eksem, urticaria	erythema multiforme	eksfoliativ dermatitis*, Stevens-Johnsons syndrom*
Knogler, led, muskler og bindevæv		artralgi, forhøjet kreatinfosfokinase i blodet		
Nyrer og urinveje		øget urinsyre i blodet, blod i urinen, urobilin i urinen, øget kreatinin i blodet, forhøjet niveau af ketonstoffer i urinen		akut nyreskade*, nedsat nyrefunktion*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		ubehag i brystet, træthed		

*Disse bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring, optrådte ved andre doseringer og doseringsregimer end dem, der er beskrevet i produktresuméet.

Pædiatrisk population

Hos pædiatriske forsøgspersoner (i alderen 2-17 år) med ukompliceret influenza, der deltog i en klinisk undersøgelse, svarede peramivirs sikkerhedsprofil til sikkerhedsprofilen hos voksne. Almindeligt forekommende bivirkninger, der ikke blev rapporteret hos voksne, var udslæt på injektionsstedet, feber, hyperæmi i trommehinden, psykomotorisk hyperaktivitet og pruritus.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med akut overdosering af peramivir hos mennesker. Behandling af en overdosis bør bestå af generelle understøttende foranstaltninger, herunder overvågning af vitale tegn og af patientens kliniske status.

Peramivir udskilles gennem nyrerne og kan elimineres ved hæmodialyse. Der findes ingen specifik modgift mod en overdosis af dette lægemiddel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, neuraminidase-inhibitorer, ATC-kode: J05AH03

Virkningsmekanisme

Peramivir er en hæmmer af influenzavirus-neuraminidase, der er et enzym, som frigiver virale partikler fra plasmamembranen i inficerede celler, og er også vigtig for virussets indtrængen i ikke-inficerede celler, hvilket er med til at sprede infektiøs virus i kroppen yderligere.

In vitro-aktivitet

Hæmning af neuraminidase forekom ved meget lave peramivir-koncentrationer *in vitro* med mediane IC₅₀-værdier (50 %-hæmmende koncentration) på 0,13 nanomolær (nM) til 0,99 nM mod influenza A- og B-stammer.

Resistens

I en klinisk undersøgelse, hvor 245 forsøgspersoner ved *baseline* var inficeret med influenza A/H1N1 med H275Y-mutationen, var de mediane IC₅₀-værdier for peramivir, oseltamivir og zanamivir hhv. 51,0 nM, 487,6 nM og 0,95 nM ved *baseline*.

I kliniske undersøgelser var H275Y den eneste resistens-associerede, behandlingsrelaterede mutation i neuraminidase-genet, der forekom i virus fra mere end én forsøgsperson behandlet med peramivir (hos 9 ud af 481 [1,9 %] forsøgspersoner inficeret med A/H1N1).

Krydsresistens

H275Y-substitutionen er forbundet med nedsat følsomhed for peramivir og oseltamivir. Krydsresistens mellem peramivir og oseltamivir og mellem peramivir og zanamivir kan også forekomme.

Kliniske undersøgelser

Ukompliceret influenza hos voksne

En randomiseret, dobbeltblindet undersøgelse på flere centre i Japan vurderede virkningen ved infusion over 30 minutter af en enkelt dosis peramivir på 300 mg eller 600 mg sammenholdt med placebo hos forsøgspersoner i alderen 20-64 år med ukompliceret influenza. Forsøgspersoner var egnede, hvis de havde feber over 38 °C og en positiv hurtig antigen test for influenzavirus ledsaget af mindst to af følgende symptomer: hoste, næsesymptomer, ondt i halsen, myalgi, kulderystelser/svedtendens, utilpashed, træthed eller hovedpine.

Forsøgsbehandlingen blev startet inden for 48 timer efter symptomdebut. Forsøgspersonerne i undersøgelsen blev bedt om at selv vurdere deres influenza-symptomer som 'ingen', 'milde', 'moderate' eller 'svære' to gange dagligt. Det primære endepunkt, tid til lindring af symptomer, blev defineret som antallet af timer fra påbegyndelse af forsøgsbehandlingen til starten på den 24-timers periode, hvori alle syv symptomer på influenza (hoste, ondt i halsen, tilstoppet næse, hovedpine, feber, myalgi og træthed) enten var væk eller kun forekom som 'milde' symptomer i mindst 21,5 timer.

Intent-to-treat-influenzapopulationen (ITTI) omfattede 296 forsøgspersoner med influenza bekræftet ved polymerasekædereaktion (PCR). Blandt de 97 forsøgspersoner i 600 mg peramivir-gruppen var 99 % inficeret med influenza A-virus (subtype H1 og H3; hhv. 71 % og 26 %) og 1 % med influenza

B-virus. Ved rekruttering havde 85 % af de 296 forsøgspersoner en sammensat influenzasymptom-score på < 15. Den gennemsnitlige temperatur ved rekruttering var 38,6 °C (målt i armhulen). De væsentligste effektresultater er anført i tabel 4.

Tabel 4: Væsentligste effektresultater fra undersøgelse 0722T0621 (ITTI-populationen)

	Peramivir 600 mg n = 97	Placebo n = 100
Tid til lindring af symptomer median (timer) (95 %-KI)	59,9 (54,4-68,1)	81,8 (68,0-101,5)
Tid til genvinding af normal temperatur, median (timer) (95 %-KI)	30,2 (25,9-31,9)	42,4 (32,9-46,5)

KI = konfidensinterval

Ukomliceret influenza hos pædiatriske forsøgspersoner i alderen 2-17 år

Sikkerheden ved peramivir blev vurderet i en randomiseret, aktiv-kontrolleret undersøgelse af 110 forsøgspersoner med ukompliceret influenza, som fik åben behandling med en enkelt dosis peramivir (600 mg hos forsøgspersoner i alderen 13-17 år og 12 mg/kg op til maksimalt 600 mg hos forsøgspersoner i alderen 2-12 år) eller oralt oseltamivir to gange dagligt i 5 dage. ITTI-populationen omfattede 84 forsøgspersoner med influenza bekræftet ved PCR. Blandt de 93 forsøgspersoner i peramivir-gruppen var 43 % inficeret med influenza A-virus (subtype H1 og H3; hhv. 54 % og 46 %) og 27 % med influenza B-virus. Randomisering blev foretaget i forholdet 4:1 for peramivir og oseltamivir. Behandlingen blev givet eller påbegyndt inden for 48 timer efter debut af symptomer på influenza. Virkningen (tid til forsvinden af feber; tid til forsvinden af influenza-symptomer, *viral shedding*, virusfølsomhed) var et sekundært endepunkt. Forsøgspersoner, der fik peramivir, oplevede en median tid til lindring af deres kombinerede influenza-symptomer på 79,0 timer, og den mediane tid til genvinding af normal temperatur (mindre end 37 °C) var ca. 40,0 timer.

Ældre patienter

I de kliniske undersøgelser, hvor intravenøse enkelt doser af peramivir blev administreret til patienter med ukompliceret influenza, var der få forsøgspersoner i alderen 65 år og derover (n = 10).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Alpivab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af influenza (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

De farmakokinetiske parametre efter intravenøs administration af peramivir (0,17-2 gange den anbefalede dosis) viste et lineært forhold mellem dosis og eksponeringsparametre (maksimal serumkoncentration [$C_{\max}$] og areal under kurven [AUC]). Efter intravenøs administration af en enkelt dosis peramivir 600 mg over 30 minutter blev $C_{\max}$ nået ved slutningen af infusionen.

Fordeling

In vitro-binding af peramivir til humane plasmaproteiner er mindre end 30 %.

På grundlag af en farmakokinetisk populationsanalyse var det centrale fordelingsvolumen 12,56 l.

Biotransformation

Peramivir metaboliseres ikke i væsentlig grad hos mennesker.

Elimination

Peramivirs eliminationshalveringstid efter intravenøs administration af 600 mg som en enkeltdosis hos raske forsøgspersoner er ca. 20 timer. Den væsentligste eliminationsvej for peramivir er gennem nyrerne. Udskillelse af uomdannet peramivir gennem nyrerne står for ca. 90 % af den samlede clearance.

Særlige populationer

Etnisk oprindelse

I simuleringer af en enkeltdosis på 600 mg var den forventede AUC hos asiater (AUC_{0-24} 88 800 ng•t/ml) lidt højere end hos ikke-asiater (AUC_{0-24} 77 200 ng•t/ml).

Køn

Peramivirs farmakokinetik efter intramuskulær injektion af 600 mg var sammenlignelig hos mænd og kvinder med $AUC_{0-\infty}$ på hhv. 76 600 ng•t/ml og 101 000 ng•t/ml og C_{max} på hhv. 27 760 ng/ml og 34 710 ng/ml.

Pædiatriske patienter

Peramivirs farmakokinetik er vurderet i en undersøgelse af pædiatriske forsøgspersoner i alderen 2-17 år med ukompliceret influenza. Den farmakokinetiske prøvetagning i denne undersøgelse var begrænset til ca. 3 timer efter administration af peramivir. Peramivirs farmakokinetik var sammenlignelig hos forsøgspersoner i alderen 2-17 år (12 mg/kg eller 600 mg baseret på alder og legemsvægt) og hos raske voksne (600 mg) (se tabel 5).

Tabel 5: Farmakokinetiske parametre hos pædiatriske forsøgspersoner

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

SD = standardafvigelse (Standard Deviation); CV = variationskoefficient

Ældre

Peramivirs farmakokinetik blev undersøgt hos 20 ældre forsøgspersoner (> 65 år) efter en intravenøs enkeltdosis peramivir på 4 mg/kg legemsvægt. De ældre forsøgspersoner var i alderen 65-79 år med en gennemsnitlig alder på 70,1 år og $CrCl_{cg}$ (kreatinin-clearance iht. Cockcroft-Gault) på 82,8-197,9 ml/min. Farmakokinetikken hos ældre forsøgspersoner var omtrent den samme som hos ikke-ældre forsøgspersoner. De gennemsnitlige maksimalkoncentrationer af peramivir var ca. 10 % højere

hos ældre forsøgspersoner efter administration af en enkeltdosis end hos unge voksne (22 647 vs. 20 490 ng/ml). Eksposeringen for peramivir (AUC_{0-12}) efter en enkeltdosis var ca. 33 % højere hos ældre forsøgspersoner end hos unge voksne (61 334 vs. 46 200 ng•t/ml).

Nedsat nyrefunktion

I en undersøgelse af forsøgspersoner med forskellige grader af nedsat nyrefunktion og forsøgspersoner med normal nyrefunktion blev der givet en intravenøs enkeltdosis peramivir på 2 mg pr. kg legemsvægt. Serumkreatinin blev målt for at beregne kreatinin-clearance (Cockcroft-Gault). Den gennemsnitlige $AUC_{0-\infty}$ blev øget med hhv. 28 %, 302 % og 412 % hos forsøgspersoner med en kreatinin-clearance på hhv. 50-79, 30-49 og 10-29 ml/min. Hæmodialyse påbegyndt 2 timer efter administration nedsatte den systemiske eksposering af peramivir med 73-81 %.

Nedsat leverfunktion

Peramivirs farmakokinetik hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion er ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk relevante forandringer af peramivirs farmakokinetik hos patienter med nedsat leverfunktion baseret på peramivirs eliminationsvej.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Peramivir var ikke teratogent i undersøgelser af embryoføtal udvikling hos rotter og kaniner og havde ingen indvirkning på parring eller fertilitet hos rotter ved op til 600 mg/kg/dag, dvs. ved en eksposering, der var ca. 8 gange større end eksposeringen hos mennesker ved den klinisk anbefalede dosis. Der er imidlertid observeret dosisrelaterede stigninger i forekomsten af reducerede nyrepapiller og udvidede urinledere i en undersøgelse af embryoføtal udvikling hos rotter, hvor moderdyrene fik kontinuerlig infusion af peramivir fra drægtighedsperiodens dag 6-17 i doser på 50, 400 eller 1 000 mg/kg/dag. Den teratologiske betydning af disse fund er ikke klarlagt.

Der er ikke gennemført undersøgelser af karcinogeniciteten af intravenøs injektion af peramivir.

Peramivir var ikke mutagent eller clastogent i en række *in vitro*- og *in vivo*-undersøgelser.

Akut nyrenekrose blev observeret hos kaniner ved doser ≥ 200 mg/kg, og et klart nuleffektniveau (NOAEL) blev fastlagt i flere undersøgelser ved 100 mg/kg/dag.

Der er gennemført toksicitetsundersøgelser af den orale toksicitet hos unge rotter og kaniner samt en fireugers undersøgelse af toksicitet efter intravenøs administration hos unge rotter. Generelt blev der observeret nefrotoksicitet hos kaniner. Der blev ikke observeret uventet toksicitet og ikke identificeret anden målorgantoksicitet hos unge dyr.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

5 år

Efter fortynding

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i 72 timer ved temperaturer på 5-25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet efter fortynding anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold før ibrugtagning brugerens ansvar. Opbevaringstiden er normalt ikke længere end 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klart hætteglas (type I) med en coated bromobutylgummiprop, aluminiumsforsøgling og flip-off hætte.

Pakningsstørrelse: 3 engangshætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Der bør anvendes aseptisk teknik ved klargøringen af Alpivab for at forhindre utilsigtet mikrobiel forurening.

Følgende trin skal følges for at klargøre en fortyndet opløsning af peramivir:

- Tjek forsøglingen på hvert hætteglas. Anvend ikke et hætteglas, hvis forsøglingen er brudt eller mangler.
- Undersøg visuelt koncentratet af peramivir 10 mg/ml. Det skal være farveløst og uden synlige partikler.
- Hvis en patient skal have 600 mg peramivir, er det nødvendige volumen af koncentrat af peramivir 60 ml (3 hætteglas à 20 ml). Til en dosis på 300 mg peramivir skal der klargøres 30 ml koncentrat af peramivir (1½ hætteglas), og til en dosis på 200 mg skal der kun klargøres 20 ml (1 hætteglas). Det kan være nødvendigt at anvende en mindre del af et hætteglas ved dosistilpasning til børn med en legemsvægt under 50 kg.
- Kom det opmålte volumen koncentrat af peramivir i infusionsbeholderen.
- Fortynd den ønskede dosis koncentrat af peramivir i 9 mg/ml natriumchlorid (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) infusionsvæske, opløsning, 5 % dextrose eller Ringer-laktatopløsning til et samlet volumen på 100 ml.
- Indgiv den fortyndede opløsning via intravenøs infusion over 15-30 minutter.
- Når den fortyndede opløsning af peramivir er klargjort, skal den indgives med det samme eller opbevares i køleskab (2-8 °C) i op til 24 timer. Hvis den fortyndede opløsning har været på køl, skal den opnå stuetemperatur og derefter administreres med det samme.
- Bortskaf eventuel ubrugt fortyndet opløsning af peramivir efter 24 timer.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioCryst Ireland Limited
Atlantic Avenue
Westpark Business Campus
Shannon

V14 YX01
Irland
Tlf.: +353 1223 3541
E-mail: safety@biocryst.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1269/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

13/04/2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSEN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road
Speke
Liverpool
L24 9GR
STORBRITANNIEN

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD-list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alpivab 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
peramivir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml koncentrat indeholder 10 mg peramivir (vandfri base).
Hvert 20 ml hætteglas indeholder 200 mg peramivir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
3 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter fortynding

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1269/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
HÆTTEGLASETIKET**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alpivab 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
peramivir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml koncentrat indeholder 10 mg peramivir (vandfri base).
Hvert 20 ml hætteglas indeholder 200 mg peramivir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter fortyndning

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1269/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLÆVERING

--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

--

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til patienten

Alpivab 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning peramivir

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Alpivab
3. Sådan får du Alpivab
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Alpivab indeholder det aktive stof peramivir, der tilhører en gruppe af lægemidler kaldet neuraminidase-hæmmere. Disse lægemidler forhindrer influenzavirusset i at sprede sig i kroppen.

Alpivab anvendes til at behandle voksne og børn i alderen 2 år og opefter med influenza, der ikke er alvorlig nok til hospitalsindlæggelse.

2. Det skal du vide, før du får Alpivab

Du må ikke få Alpivab

- hvis du er allergisk over for peramivir eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i pkt. 6)

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det til lægen, før du får Alpivab, hvis du har nedsat nyrefunktion. Lægen kan være nødt til at justere dosen.

Fortæl det øjeblikkeligt til lægen, hvis du oplever alvorlige hudreaktioner eller allergiske reaktioner, efter at du har fået Alpivab. Symptomerne kan omfatte hævelse i huden eller svælget, vejrtrækningsproblemer, blæredannende udslæt eller afskallende hud. Se punkt 4.

Fortæl det øjeblikkeligt til lægen, hvis du oplever unormal adfærd, efter at du har fået Alpivab. Symptomerne kan omfatte forvirring, problemer med at tænke eller hallucinationer. Se punkt 4.

Børn og unge

Anvendelse af Alpivab frarådes til børn under 2 år.

Brug af anden medicin sammen med Alpivab

Fortæl det altid til lægen eller sundhedspersonalet, hvis bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Vaccination med levende, svækkede influenzavira bør tidligst gives 48 timer efter behandling med Alpivab. Det skyldes, at Alpivab kan forhindre disse vacciner i at virke ordentligt.

Graviditet og amning

Fortæl det til lægen, hvis du er gravid eller ammer. Lægen vil fortælle dig, om du kan få Alpivab under graviditeten, eller om du skal holde op med at amme i en kort periode, efter du har fået Alpivab.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Alpivab forventes ikke at påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Alpivab indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 212,4 mg natrium (den primære bestanddel i køkkensalt) i en dosis bestående af 3 hætteglas. Det svarer til 10,6 % af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium for en voksen.

3. Sådan får du Alpivab

Alpivab gives af en sundhedsperson som en enkelt dosis inden for 2 dage efter starten på influenza-symptomer. Det fortyndes først og indgives derefter via infusion (drop) i en vene over 15-30 minutter.

- Voksne og unge (i alderen 13 år og opefter) får 600 mg (3 hætteglas med Alpivab).
- Børn i alderen 2 år og opefter og med en legemsvægt på 50 kg eller mere får 600 mg (3 hætteglas med Alpivab).
- Børn i alderen 2 år og opefter og med en legemsvægt under 50 kg får 12 mg/kg legemsvægt.
- Patienter med nedsat nyrefunktion kan have behov for en nedsat dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt lægen øjeblikkeligt, hvis du oplever en eller flere af følgende bivirkninger:

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 patienter):

- alvorligt hududslæt med eller uden blæredannelse og feber

Ikke kendt (frekvensen kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- meget alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og eksfoliativ dermatitis. Disse hudreaktioner er livstruende udslæt med feber og blæredannelse, som kan påvirke slimhinderne i munden og kønsorganerne.
- alvorlige allergiske reaktioner, herunder alvorligt allergisk chok med f.eks. kløende udslæt, hævelse i svælget og tungen, vejrtrækningsbesvær, ørhed og opkastning

Andre bivirkninger kan optræde med følgende hyppigheder:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- lavt antal neutrofiler (en type hvide blodlegemer)
- forhøjet niveau af enzymet laktatdehydrogenase i blodprøver
- kvalme, opkastning

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- nedsat appetit
- nedsat niveau af albumin, glukose og laktatdehydrogenase i blodprøver
- forhøjet niveau af chlorid, kalium, natrium, urinsyre, total protein, gamma-glutamyltransferase, kreatinfosfokinase, urinstof, kreatinin i blodprøver
- søvnløshed
- nedsat berørings- eller følesans
- unormal fornemmelse såsom prikken, stikken og kløe
- sløret syn
- påvirkning af hjertets elektriske aktivitet (såkaldt forlænget QT-interval målt ved hjertediagram)
- smerter i øvre del af maven, ubehag i maven
- betændelse i bughinden
- betændelse i huden, eksem, udslæt, nældefeber
- ledsmerter
- urobilin (farvestof) i urinen
- forhøjet niveau af ketonstoffer i urinen
- ubehag i brystet, træthed

Ikke kendt (frekvensen kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- unormal adfærd, delirium
- leversygdom
- forhøjet niveau af alaninaminotransferase og aspartataminotransferase i blodprøver
- akut nyreskade, nedsat nyrefunktion

Børn og unge i alderen 2 år og opæfter

Bivirkningerne var omtrent de samme som hos voksne, men omfattede derudover:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- udslæt på injektionsstedet
- feber
- rød trommehinde
- rastløshed
- kløe

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [appendiks V](#). Ved at indberette bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Efter fortynding skal den klargjorte Alpivab-opløsning indgives med det samme; hvis den ikke bliver indgivet med det samme, kan den opbevares i køleskab (2-8 °C) i op til 24 timer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Alpivab indeholder:

- Aktivt stof: peramivir.
Hvert 20 ml hætteglas indeholder 200 mg peramivir. 1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 10 mg peramivir (vandfri base).
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroxid (til pH-justering)

Udseende og pakningsstørrelser

Alpivab er et klart, farveløst og sterilt koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Det leveres i et klart hætteglas med en coated gummiprop, aluminiumsforsøgling og flip-off hætte.

Hver æske indeholder 3 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Brug aseptisk teknik til klargøring af Alpivab for at forhindre mikrobiel forurening. Der er ingen konserveringsmidler eller antibakterielle stoffer i opløsningen. Bland ikke Alpivab med andre lægemidler, og indgiv det ikke samtidig med andre lægemidler i en blodåre.

Følg disse trin i den beskrevne rækkefølge for at klargøre en fortyndet opløsning af Alpivab:

1. Tjek forsøglingen på hvert hætteglas. Anvend ikke et hætteglas, hvis forsøglingen er brudt eller mangler.

2. Kontrollér visuelt koncentratet af Alpivab. Det skal være farveløst og uden synlige partikler.
3. Hvis en patient skal have 600 mg peramivir, er det nødvendige volumen af koncentratet af Alpivab 60 ml (3 hætteglas a 20 ml). Til en dosis på 300 mg peramivir skal der klargøres 30 ml koncentrat af Alpivab (1½ hætteglas), og til en dosis på 200 mg skal der kun klargøres 20 ml (1 hætteglas). Det kan være nødvendigt at anvende en mindre del af et hætteglas ved dosistilpasning til børn med en legemsvægt under 50 kg.
4. Kom den opmålte volumen af koncentrat af Alpivab i infusionsbeholderen.
5. Fortynd den ønskede dosis koncentrat af Alpivab i 9 mg/ml natriumchlorid (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) infusionsvæske, opløsning, 5 % dextrose eller Ringer-laktatopløsning til et samlet volumen på 100 ml.
6. Indgiv den fortyndede opløsning via intravenøs infusion over 15-30 minutter.
7. Når den fortyndede opløsning af Alpivab er klargjort, skal den indgives med det samme eller opbevares i køleskab (2-8 °C) i op til 24 timer. Hvis den fortyndede opløsning af Alpivab har været på køl, skal den opnå stuetemperatur og derefter administreres med det samme.
8. Bortskaf eventuel ubrugt fortyndet opløsning af Alpivab efter 24 timer.

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret