**VIÐAUKI I**

**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Alpivab 200 mg innrennslisþykkni, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert 20 ml hettuglas með þykkni inniheldur 200 mg af peramivíri.
1 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 10 mg af peramivíri (vatnsfríu).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af þykkni inniheldur 0,154 millimól (mmól) af natríum, sem eru 3,54 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.
Tær, litlaus lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Alpivab er ætlað til meðferðar á inflúensu án fylgikvilla (uncomplicated) hjá fullorðnum og börnum frá 2 ára aldri (sjá kafla 4.4 og 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Gefa skal Alpivab sem stakan skammt í bláæð innan 48 klst. frá upphafi inflúensueinkenna.

Ráðlagður stakur skammtur af peramivíri í bláæð fer eftir aldri og líkamsþyngd eins og fram kemur í töflu 1.

**Tafla 1: Peramivír skammtur á grundvelli aldurs og líkamsþyngdar**

| **Aldur og líkamsþyngd** | **Ráðlagður stakur skammtur** |
|---|---|
| Börn frá 2 ára aldri og < 50 kg | 12 mg/kg |
| Börn frá 2 ára aldri og ≥ 50 kg líkamsþyngd | 600 mg |
| Fullorðnir og unglingar (13 ára og eldri) | 600 mg |

*Aldraðir*
Ekki er þörf á skammtaaðlögun á grundvelli aldurs (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

*Skert nýrnastarfsemi*
Minnka skal skammtinn hjá fullorðnum og unglingum (13 ára og eldri) með heildar gaukulsíunarhraða sem er minni en 50 ml/mín. eins og fram kemur í töflu 2 (sjá kafla 4.4 og 5.2).

**Tafla 2: Peramivír skammtur fyrir fullorðna og unglinga (frá 13 ára aldri og 50 kg) á grundvelli heildar gaukulsíunarhraða**

| Heildar gaukulsíunarhraði* | Ráðlagður stakur skammtur |
|---|---|
| ≥ 50 | 600 mg |
| 30 til 49 | 300 mg |
| 10 til 29 | 200 mg |

*Heildar gaukulsíunarhraði ekki leiðréttur miðað við líkamsyfirborð

Gefa skal fullorðnum og unglingum (frá 13 ára aldri og 50 kg), með langvinna skerðingu á nýrnastarfsemi sem meðhöndluð er með blóðskilun, peramivír eftir blóðskilun í skammti sem er leiðréttur til samræmis við nýrnastarfsemi (tafla 2).

Ekki liggja fyrir nægjanlegar klínískar upplýsingar um börn og unglinga yngri en 13 ára eða sem eru með líkamsþyngd undir 50 kg og með skerta nýrnastarfsemi, til að hægt sé að gefa ráðleggingar um skömmtun.

*Skert lifrarstarfsemi*
Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

*Börn*
Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun peramivírs hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Alpivab er gefið með innrennsli í bláæð á 15 til 30 mínútum.
Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

## 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

## 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Alvarleg ofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð og alvarleg húðviðbrögð (þar á meðal regnbogaroðasótt, eitrunardrep í húðþekju og Stevens-Johnson heilkenni) við notkun peramivírs (sjá kafla 4.8). Ef ofnæmisviðbrögð koma fram meðan á innrennsli peramivírs stendur, verður tafarlaust að stöðva innrennslið og hefja viðeigandi meðferð.

Taugageðræn tilvik

Tilkynnt hefur verið um óráð, ofskynjanir og óeðlilega hegðun hjá sjúklingum með inflúensu sem fengu peramivír. Einkum var tilkynnt um þessi tilvik hjá börnum og þau hófust oft og hurfu skyndilega. Ekki hefur verið sýnt fram á þátt peramivírs í þessum tilvikum. Fylgjast skal náið með sjúklingum með inflúensu m.t.t. einkenna um óeðlilega hegðun.

Skert nýrnastarfsemi

Tilkynnt hefur verið um bráða nýrnabilun, nýrnabilun, fornýrnabilun, nýrnatruflun, þvagþurrð, nýrnabólgu og hækkað kreatínín í blóði hjá sjúklingum með inflúensu sem fengu peramivír. Flest

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

tilvikin komu fram hjá öldruðum sjúklingum með fjölkvilla sem notuðu mörg önnur lyf samtímis. Ekki hefur verið sýnt fram á þátt peramivírs í þessum tilvikum. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum með inflúensu og sjúkdóma sem þegar eru til staðar með tilliti til nýrnastarfsemi.

Takmarkanir á klínískum gögnum

Sýnt var fram á verkun peramivírs sem stakskammtameðferðar gegn inflúensu án fylgikvilla í einni samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá 300 fullorðnum sjúklingum í Japan meðan á inflúensutímabilinu 2007/2008 stóð. Ráðlagði 600 mg staki skammturinn í bláæð olli því að miðgildistíminn fram að linun einkenna styttist um 21 klukkustund (sjá kafla 5.1).

Fyrirliggjandi gögn styðja ekki niðurstöðu þess efnis að peramivír sé skilvirkt hjá sjúklingum með inflúensu B eða hjá sjúklingum með inflúensu með fylgikvillum (complicated).

Ónæmi gegn peramivíri

A/H1N1 inflúensuveirur sem innihalda H275Y stökkbreytinguna hafa minnkað sóttnæmi fyrir peramivíri og oseltamivíri. Í klínískri rannsókn tókst ekki að sýna fram á tölfræðilega marktækan klínískan ávinning af peramivíri fram yfir lyfleysu hjá sjúklingum sem voru sýktir af A/H1N1 veirunni sem innihélt H275Y stökkbreytinguna. Taka skal tillit til tiltækra upplýsinga um sóttnæmi inflúensulyfja þegar tekin er ákvörðun um hvort nota eigi peramivír (sjá kafla 5.1).

Hætta á bakteríusýkingum

Engar vísbendingar liggja fyrir um verkun peramivírs á sjúkdóma af völdum annarra orsakavalda en inflúensuveira. Alvarlegar bakteríusýkingar geta byrjað með inflúensulíkum einkennum, verið til staðar samhliða eða komið fram sem fylgikvillar meðan á inflúensunni stendur. Ekki hefur verið sýnt fram á að peramivír komi í veg fyrir slíka fylgikvilla.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 212,4 mg af natríum í 3 hettuglösum, sem jafngildir 10,6% af ráðlögðum hámarksdagskammti fyrir fullorðna samkvæmt Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO) sem er 2 g af natríum.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Möguleikinn á milliverkunum peramivírs við önnur lyf er lítill, á grundvelli þekktrar brotthvarfsleiðar peramivírs.

Ekki er mælt með notkun á lifandi veikluðu inflúensubóluefni fyrr en 48 klst. eftir gjöf Alpivabs vegna fræðilegrar hættu á því að peramivír dragi úr ónæmingargetu bóluefnisins.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir (færri en 300 útsettar meðgöngur með þekkta útkomu) um notkun peramivírs á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna eða óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun peramivírs á meðgöngu.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Brjóstagjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að peramivír skilst út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með peramivíri.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif peramivírs á frjósemi manna. Peramivír hafði engin áhrif á mökun eða frjósemi í dýrarannsóknum (sjá kafla 5.3).

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Peramivír hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Mikilvægustu alvarlegu aukaverkanirnar sem tengjast peramivíri hjá sjúklingum eru bráðaofnæmi og húðviðbrögð, þar á meðal regnbogaroðasótt og Stevens-Johnson heilkenni.
Meðal 467 fullorðinna einstaklinga með inflúensu án fylgikvilla sem fengu stakan 600 mg skammt af peramivíri í bláæð í klínískum rannsóknum, voru algengustu aukaverkanirnar fækkun daufkyrninga (3,2%) og ógleði (2,4%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar (≥ 1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000).

**Tafla 3: Aukaverkanir í rannsóknum á perimavíri til meðferðar við inflúensu án fylgikvilla hjá fullorðnum**

| **Flokkun eftir líffærum** | **Aukaverkun samkvæmt tíðni*** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Algengar** | **Sjaldgæfar** | **Mjög sjaldgæfar** | **Tíðni ekki þekkt** |
| **Blóð og eitlar** | fækkun daufkyrninga | | | |
| **Ónæmiskerfi** | | | | bráðaofnæmi*, ofnæmislost* |
| **Efnaskipti og næring** | hækkun á laktat dehýdrógenasa í blóði | minnkuð matarlyst, lækkun á albúmíni í blóði, hækkun á klóríði í blóði, lækkun á glúkósa í blóði, lækkun á laktat dehýdrógenasa í blóði, hækkun á kalíum í blóði, hækkun á natríum í blóði, hækkun á þvagsýru í blóði, hækkun á heildarprótíni | | |

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

| Flokkun eftir líffærum | Aukaverkun samkvæmt tíðni* | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Algengar** | **Sjaldgæfar** | **Mjög sjaldgæfar** | **Tíðni ekki þekkt** |
| **Geðræn vandamál** | | svefnleysi | | óeðlileg hegðun*, óráð* |
| **Taugakerfi** | | dofi, náladofi | | |
| **Augu** | | þokusýn | | |
| **Hjarta** | | Lenging á QT-bili | | |
| **Meltingarfæri** | ógleði, uppköst | verkur í efri hluta kviðar, óþægindi í kvið, magabólga | | |
| **Lifur og gall** | | aukinn gamma-glútamýltransferasi | | lifrartruflun*, hækkun á alanín amínótransferasa *, hækkun á aspartat amínótransferasa * |
| **Húð og undirhúð** | | húðbólga, lyfjaútbrot, exem, ofsakláði | regnbogaroðasótt | skinnflagningsbólga*, Stevens-Johnson heilkenni* |
| **Stoðkerfi og stoðvefur** | | liðverkir, hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði | | |
| **Nýru og þvagfæri** | | hækkun á þvagefni í blóði, blóð í þvagi, úróbílín í þvagi, hækkun á kreatíníni í blóði, hækkun á ketónum í þvagi | | bráðar nýrnaskemmdir*, skert nýrnastarfsemi* |
| **Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað** | | óþægindi fyrir brjósti, þreyta | | |

*Þessar aukaverkanir sem tilkynnt var um við notkun eftir markaðssetningu komu fram við aðra skömmtun og skammtaáætlun en lýst er í samantekt á eiginleikum lyfs.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

*Börn*
Hjá börnum (2 til 17 ára) með inflúensu án fylgikvilla sem tóku þátt í klínískri rannsókn, var öryggi peramivírs svipað og hjá fullorðnum. Algengar aukaverkanir sem ekki hefur verið tilkynnt um hjá fullorðnum voru útbrot á stungustað, sótthiti, blóðsókn í hljóðhimnu, skynhreyfiofvirkni og kláði.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

### 4.9 Ofskömmtun

Engin reynsla er af bráðri ofskömmtun peramivírs hjá mönnum. Meðferð við ofskömmtun skal einkennast af almennum stuðningsaðgerðum, þ.m.t. eftirliti með lífsmörkum og athugun á klínísku ástandi sjúklingsins.

Peramivír er hreinsað út með nýrnaútskilnaði og það má hreinsa út með blóðskilun. Engin sértæk mótefni eru til staðar til að meðhöndla ofskömmtun lyfsins.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, neuramínidasahemlar, ATC-flokkur: J05AH03

Verkunarháttur

Peramivír er hemill á neuramínídasa inflúensuveirunnar, sem er ensím sem losar veiruagnir úr plasmahimnu sýktra frumna og er einnig mikilvægt fyrir inngöngu veira í ósýktar frumur, sem veldur frekari dreifingu smitandi veira um líkamann.

*In-vitro* virkni

Hemlun neuramínídasa átti sér stað við mjög lágan styrk peramivírs *in-vitro*, með 50% ($IC_{50}$) miðgildisheftistyrk sem var 0,13 nanómól (nM) til 0,99 nM gegn inflúensustofnum A og B.

*Ónæmi*
Í klínískri rannsókn þar sem 245 einstaklingar voru í upphafi smitaðir af inflúensu A/H1N1 sem innihélt H275Y stökkbreytinguna, var miðgildi $IC_{50}$ í upphafi fyrir peramivír, oseltamivír og zanamivír 51,0 nM, 487,6 nM og 0,95 nM, í sömu röð.

Í klínískum rannsóknum var H275Y eina ónæmistengda, meðferðartengda stökkbreytingin í neuramínídasageninu sem kom fram hjá veiru úr fleirum en einum einstaklingi sem hafði fengið meðferð með peramivíri (hjá 9 af 481[1,9%] sýktum af A/H1N1 inflúensuveirunni).

*Krossónæmi*
H275Y skiptihvarfið er tengt minnkuðu sóttnæmi fyrir peramivíri og oseltamivíri. Krossónæmi á milli peramivírs og bæði oseltamivírs og zanamivírs getur einnig komið fram.

Klínískar rannsóknir

*Inflúensa án fylgikvilla hjá fullorðnum*
Í slembiraðaðri, fjölsetra, tvíblindri rannsókn sem gerð var í Japan var lagt mat á staka 300 mg eða 600 mg gjöf af peramivíri eða lyfleysu í bláæð á 30 mínútum, sem gefin var einstaklingum á aldrinum 20 til 64 ára með inflúensu án fylgikvilla. Einstaklingar töldust hæfir ef þeir voru með hærri hita en 38°C og jákvætt hraðvirkt mótefnavakapróf fyrir inflúensuveiru, ásamt a.m.k. tveimur af eftirfarandi einkennum: hósti, einkenni frá nefi, særindi í hálsi, vöðvaþrautir, kuldahrollur/svitamyndun, lasleiki, þreyta eða höfuðverkur.

Rannsóknarmeðferð var hafin innan 48 klst. frá upphafi einkenna. Einstaklingar sem tóku þátt í rannsókninni þurftu sjálfir að meta inflúensueinkenni sín sem „engin“, „væg“, „miðlungs“ eða „veruleg“, tvisvar sinnum á sólarhring. Aðal endapunkturinn, tíminn fram að linun einkenna, var skilgreindur sem fjöldi klukkustunda frá því að byrjað var að gefa rannsóknarlyfið fram að upphafi sólarhringsins þar sem öll sjö einkenni inflúensu (hósti, særindi í hálsi, nefstífla, höfuðverkur, hiti, vöðvaþrautir og þreyta) voru annað hvort ekki til staðar eða voru í mesta lagi væg í a.m.k. 21,5 klst.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Inflúensu meðferðarþýðið (intent to treat influenza population, ITTI) tók til 296 einstaklinga með inflúensu sem staðfest var með pólýmerasa keðjuverkun (PCR). Af þeim 97 einstaklingum sem skráðir voru í hópinn sem fékk 600 mg af peramivíri, voru 99% sýktir af inflúensu A veiru (undirflokkar H1 og H3, 71% og 26%, í sömu röð) og 1% af inflúensu B veiru. Við skráningu voru 85% af 296 einstaklingum með samsett stig fyrir inflúensueinkenni < 15. Meðalhiti við skráningu var 38,6°C (í holhönd). Helstu verkunarniðurstöður koma fram í töflu 4.

**Tafla 4: Helstu verkunarniðurstöður úr rannsókn 0722T0621 (ITTI þýði)**

| | **Peramivír 600 mg**<br>n=97 | **Lyfleysa**<br>n=100 |
|---|---|---|
| Tími fram að linun einkenna miðgildi (klukkustundir)<br>(95% CI) | 59,9<br>(54,4; 68,1) | 81,8<br>(68,0; 101,5) |
| Miðgildistími (klukkustundir) fram að endurheimt eðlilegs líkamshita<br>(95% CI) | 30,2<br>(25,9; 31,9) | 42,4<br>(32,9; 46,5) |

CI = öryggisbil

*Inflúensa án fylgikvilla hjá börnum á aldrinum 2-17 ára*
Öryggi peramivírs var metið í slembiraðaðri, virkri samanburðarrannsókn hjá 110 einstaklingum með inflúensu án fylgikvilla sem fengu opna meðferð með stökum skammti af peramivíri (600 mg handa einstaklingum 13 til 17 ára og 12 mg/kg upp að hámarksskammtinum 600 mg hjá einstaklingum 2 til 12 ára) eða oseltamivíri til inntöku tvisvar á dag í 5 daga. Í ITTI þýðinu voru 84 einstaklingar með inflúensu sem staðfest hafði verið með PCR. Af þeim 93 einstaklingum sem skráðir voru í hópinn sem fékk skammt af peramivír voru 43% sýktir af inflúensu A veiru (undirflokkar H1 og H3, 54% og 46% í sömu röð) og 27% af inflúensu B veiru. Slembiröðun var 4:1 fyrir peramivír og oseltamivír. Meðferð var gefin eða hófst innan 48 klst. frá upphafi inflúensueinkenna. Verkun (tíminn fram að hitalækkun, tíminn fram að linun inflúensueinkenna, veiruútskilnað (viral shedding), veirunæmi) var annar endapunktur.

Miðgildistíminn fram að linun allra inflúensueinkenna var 79,0 klst. og miðgildistíminn fram að endurheimt eðlilegs líkamshita (undir 37°C) var u.þ.b. 40,0 klst. hjá einstaklingum sem fengu peramivír.

*Aldraðir sjúklingar*
Klínískar rannsóknir þar sem sjúklingar með inflúensu án fylgikvilla fengu staka skammta af peramivíri í bláæð, tóku til fárra einstaklinga 65 ára og eldri (n = 10).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Alpivab hjá einum eða fleiri undirhópum barna við inflúensu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Lyfjahvarfafræðilegar breytur eftir gjöf peramivírs (í 0,17 til 2 sinnum ráðlögðum skammti) í bláæð (i.v.) sýndi línulegt samband milli skammta og útsetningarbreyta (hámarksþéttni í sermi [$C_{max}$] og flatarmál undir ferli [AUC]). Eftir gjöf á stökum 600 mg skammti af peramivíri í bláæð á 30 mínútum, náðist $C_{max}$ við lok innrennslisins.

Dreifing

*In-vitro* binding peramivírs við plasmaprótín hjá mönnum er innan við 30%.
Miðlæga dreifingarrúmmálið var 12,56 l samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Umbrot

Umbrot peramivírs eru ekki marktæk hjá mönnum.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs peramivírs eftir gjöf á 600 mg stökum skammti í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum er u.þ.b. 20 klukkustundir. Helsta brotthvarfsleið peramivírs er um nýrun. Úthreinsun óbreytts peramivírs um nýru telur u.þ.b. 90% af heildarúthreinsun.

Sérstakir sjúklingahópar

*Kynþáttur*
Við hermigreiningu á stökum 600 mg skammti, reyndist áætlað AUC hjá Asíubúum ($AUC_{0-24}$ 88.800 ng•klst./ml) vera örlítið hærra en hjá einstaklingum sem ekki voru Asíubúar ($AUC_{0-24}$ 77.200 ng•klst./ml).

*Kyn*
Lyfjahvörf peramivírs eftir 600 mg inndælingu í vöðva (i.m.) voru svipuð hjá körlum og konum þar sem $AUC_{0-\infty}$ var 76.600 ng•klst./ml og 101.000 ng•klst./ml, í sömu röð, og $C_{max}$ var 27.760 ng/ml og 34.710 ng/ml, í sömu röð.

*Börn*
Lyfjahvörf peramivírs hafa verið metin í rannsókn hjá börnum á aldrinum 2 til 17 ára með inflúensu án fylgikvilla. Sýnataka vegna mats á lyfjahvörfum í rannsókninni var takmörkuð við u.þ.b. 3 klst. eftir gjöf peramivírs. Lyfjahvörf peramivírs hjá einstaklingum 2 til 17 ára (sem fengu 12 mg/kg eða 600 mg samkvæmt aldri og líkamsþyngd) og hjá heilbrigðum fullorðnum (sem fengu 600 mg) voru svipuð (tafla 5).

**Tafla 5: Lyfjahvarfabreytur hjá börnum**

| Aldurshópur | | N | $C_{max}$ (ng/ml) | $AUC_{last}$ (ng•klst./ml) |
|---|---|---|---|---|
| **2 ár - < 7 ár** | Meðaltal (SD) | 28 | 53.600 (26.200) | 74.000 (30.000) |
| | Faldmeðaltal | | 47.400 | 68.100 |
| | %CV | | 48,9 | 40,6 |
| **7 ár - < 13 ár** | Meðaltal (SD) | 39 | 66.800 (35.400) | 87.000 (40.800) |
| | Faldmeðaltal | | 61200 | 81.000 |
| | %CV | | 53,0 | 46,8 |
| **13 ár - < 18** | Meðaltal (SD) | 20 | 54.300 (17.900) | 72.400 (20.000) |
| | Faldmeðaltal | | 51.500 | 69.500 |
| | %CV | | 33,0 | 27,6 |
| **2 ár - < 18 ár** | Meðaltal (SD) | 87 | 59.700 (29.700) | 79.500 (34.000) |
| | Faldmeðaltal | | 54.200 | 74.000 |
| | %CV | | 49,8 | 42,7 |

SD = Staðalfrávik; CV = Fráviksstuðull

*Aldraðir*
Lyfjahvörf peramivírs voru metin hjá 20 öldruðum einstaklingum (> 65 ára) eftir stakan 4 mg/kg skammt af peramivíri í bláæð. Öldruðu einstaklingarnir sem tóku þátt voru á aldrinum 65 til 79 ára, meðalaldurinn var 70,1 ár og kreatínínúthreinsun (Cockcroft-Gault útreikningur) $CrCl_{cg}$ var á bilinu 82,8 ml/mín. til 197,9 ml/mín. Lyfjahvörf hjá öldruðum einstaklingum voru svipuð og hjá

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

einstaklingum sem ekki eru aldraðir. Meðal hámarksþéttni peramivírs var u.þ.b. 10% hærri hjá öldruðum einstaklingum eftir gjöf á stökum skammti samanborið við unga fullorðna (22.647 á móti 20.490 ng/ml, í sömu röð). Útsetning ($AUC_{0-12}$) fyrir peramivíri eftir stakan skammt var um það bil 33% hærri hjá öldruðum einstaklingum samanborið við unga fullorðna (61.334 samanborið við 46.200 ng•klst./ml, í sömu röð).

*Skert nýrnastarfsemi*
Í rannsókn á einstaklingum með mismunandi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi og einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, var stakur 2 mg/kg skammtur af peramivíri gefinn í bláæð. Mælingar á kreatíníni í sermi voru notaðar til að reikna út kreatínínúthreinsun (Cockcroft-Gault jafna). Meðal $AUC_{0-\infty}$ jókst um 28%, 302% og 412% hjá einstaklingum með kreatínín úthreinsun 50-79, 30-49 og 10-29 ml/mín, í sömu röð. Blóðskilun sem hafin var 2 klst. eftir skömmtun dró úr altækri útsetningu peramivírs um 73 til 81%.

*Skert lifrarstarfsemi*
Lyfjahvörf peramivírs hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsökuð. Ekki er gert ráð fyrir neinum klínískt mikilvægum breytingum á lyfjahvörfum peramivírs hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi á grundvelli brotthvarfsleiðar peramivírs.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Peramivír var ekki vansköpunarvaldandi í rannsóknum á þroska fósturvísis og fósturs hjá rottum og kanínum og hafði engin áhrif á mökun eða frjósemi hjá rottum í skömmtum allt að 600 mg/kg/dag, þar sem útsetningin var u.þ.b. 8 sinnum meiri en við klínískt ráðlagða skammta hjá mönnum. Í rannsókn á þroska fósturvísis og fósturs hjá rottum, þar sem mæður fengu stöðugar inndælingar af peramivíri frá meðgöngudegi 6-17 í skömmtum sem námu 50, 400 eða 1000 mg/kg/dag, kom hins vegar fram skammtaháð aukning á tilvikum smækkunar á nýrnatotum og útvíkkunar á þvagpípum. Mikilvægi þessara niðurstaðna hvað varðar vanskapanir er óljóst.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum eftir inndælingu peramivírs í bláæð voru ekki gerðar.

Peramivír reyndist ekki stökkbreytandi eða litningabrenglandi í fjölda *in-vitro* og *in-vivo* prófana.

Brátt nýrnadrep kom fram hjá kanínum við skammta ≥ 200 mg/kg með skýrum mörkum um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) sem staðfest var í fjölda rannsókna með 100 mg/kg/dag.

Tveggja vikna rannsóknir á eiturverkunum við gjöf með inntöku voru gerðar hjá ungum rottum og kanínum og fjögurra vikna rannsókn á eiturverkunum við gjöf í bláæð voru gerðar hjá ungum rottum. Almennt komu eiturverkanir á nýru fram hjá kanínum, engin óvænt eituráhrif komu fram og engin önnur eituráhrif á mæklíffæri greindust hjá ungum dýrum.

Lyfið er ekki lengur í notkun

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Saltsýra (til að stilla pH)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

## 6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

5 ár

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 72 klukkustundir við 5ºC og 25ºC.
Frá örverufræðilegum sjónarhóli á að nota lyfið tafarlaust eftir þynningu. Ef það er ekki gert er geymslutími þess við notkun og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og eiga yfirleitt ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.
Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Glært hettuglas úr gleri (gerð I) með húðuðum brómóbútýl gúmmítappa, álinnsigli og smelluloki.

Pakkning með 3 einnota hettuglösum.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Viðhafa skal smitgát við undirbúning Alpivab til að koma í veg fyrir örverumengun fyrir slysni.

Fylgja skal eftirfarandi skrefum til að útbúa þynnta peramivír lausn:

- Athugið innsiglið á hverju hettuglasi. Má ekki nota ef innsiglið er rofið eða það vantar.
- Skoðið peramivír 10 mg/ml þykknið. Það á að vera litlaust og án agna.
- Ef sjúklingur fær 600 mg af peramivíri er nauðsynlegt rúmmál af peramivír þykkni 60 ml (3 hettuglös með 20 ml í hverju). Ef um 300 mg skammt af peramivíri er að ræða, þarf 30 ml (1½ hettuglas) af peramivír þykkni og í 200 mg skammt þarf aðeins 20 ml (1 hettuglas). Hugsanlegt er að einungis þurfi lítinn hluta úr hettuglasi til viðeigandi skammtaaðlögunar hjá börnum með líkamsþyngd undir 50 kg.
- Bætið mælda rúmmálinu af peramivír þykkninu í innrennslisílátið.
- Þynnið nauðsynlegan skammt af peramivír þykkni með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) eða 4,5 mg/ml (0,45%) innrennslislyfi, lausn, 5% dextrósa eða Ringer laktatlausn að rúmmálinu 100 ml.
- Gefið þynntu lausnina með innrennsli í bláæð á 15 til 30 mínútum.
- Þegar þynnt peramivír lausn hefur verið útbúin, skal gefa hana tafarlaust eða geyma í kæli (2°C til 8°C) í allt að 24 klst. Ef hún er geymd í kæli, skal leyfa þynntu peramivír lausninni að ná stofuhita og gefa hana síðan tafarlaust.
- Fleygið allri ónotaðri þynntri peramivír lausn eftir 24 klst.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

BioCryst Ireland Limited
Atlantic Avenue
Westpark Business Campus
Shannon

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

V14 YX01
Ireland
sími: +353 1223 3541
netfang: safety@biocryst.com

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1269/001

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

13/04/2018

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**VIÐAUKI II**

**A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road
Speke
Liverpool
L24 9GR
BRETLAND

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**VIÐAUKI III**

**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**A. ÁLETRANIR**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

## 1. HEITI LYFS

Alpivab 200 mg innrennslisþykkni, lausn
peramivír

## 2. VIRK(T) EFNI

1 ml af þykkni inniheldur 10 mg af peramivíri (vatnsfríu).
Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 200 mg af peramivíri.

## 3. HJÁLPAREFNI

Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Saltsýra (til að stilla pH)

## 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
3 hettuglös

## 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu

## 6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

## 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

## 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

## 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

--

## 11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

## 12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1269/001

## 13. LOTUNÚMER

Lot

## 14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

## 15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

## 16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

## 17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

## 18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM MIÐI Á HETTUGLASI**

## 1. HEITI LYFS

Alpivab 200 mg innrennslisþykkni, lausn
peramivír

## 2. VIRK(T) EFNI

1 ml af þykkni inniheldur 10 mg af peramivíri (vatnsfríu).
Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 200 mg af peramivíri.

## 3. HJÁLPAREFNI

Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Saltsýra (til að stilla pH)

## 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

## 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

## 6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

## 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

--

## 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

## 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

--

## 11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

## 12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1269/001

## 13. LOTUNÚMER

Lot

## 14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

--

## 15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

--

## 16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

## 17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

## 18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**B. FYLGISEÐILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling**

**Alpivab 200 mg innrennslisþykkni, lausn**
Peramivír

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**


1. Upplýsingar um Alpivab og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Alpivab
3. Hvernig nota á Alpivab
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Alpivab
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar


Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## 1. Upplýsingar um Alpivab og við hverju það er notað

Alpivab inniheldur virka efnið peramivír sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnast neuramínidasahemlar. Þessi lyf hindra það að inflúensuveiran breiðist út um líkamann.

Alpivab er notað til að meðhöndla fullorðna og börn frá 2 ára aldri með inflúensu sem er ekki nógu alvarleg til að krefjast innlagnar á sjúkrahús.

## 2. Áður en byrjað er að nota Alpivab

**Ekki má nota Alpivab**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir peramivíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Alpivab er notað ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi. Læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum.

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir alvarleg húð- eða ofnæmisviðbrögðum eftir gjöf Alpivab. Einkenni geta verið þroti í húð eða í hálsi, öndunarerfiðleikar, blöðruútbrot eða húðflögnun. Sjá kafla 4.

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir óeðlilegri hegðun eftir gjöf Alpivab. Einkenni geta verið rugl, erfiðleikar við hugsun eða ofskynjanir. Sjá kafla 4.
**Börn og unglingar**

Alpivab er ekki ætlað börnum yngri en 2 ára.

**Notkun annarra lyfja samhliða Alpivab**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki skal gefa lifandi veikluð inflúensubóluefni fyrr en 48 klst. eftir meðferð með Alpivab. Það er vegna þess að Alpivab getur komið í veg fyrir að þessi bóluefni virki nægilega vel.

**Meðganga og brjóstagjöf**

Láttu lækninn vita ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti. Læknirinn segir þér hvort þú megir fá Alpivab á meðgöngu eða hvort þú eigir að hætta brjóstagjöf í stuttan tíma eftir að þú færð Alpivab.

**Akstur og notkun véla**

Ekki er líklegt að Alpivab breyti hæfni þinni til aksturs og notkunar véla.

**Alpivab inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur 212,4 mg af natríum (helsti efnisþátturinn í matar/borðsalti) í hverjum skammti sem samanstendur af 3 hettuglösum. Þetta jafngildir 10,6% af ráðlagðri hámarksinntöku natríums á dag fyrir fullorðna.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## 3. Hvernig nota á Alpivab

Alpivab er gefið af heilbrigðisstarfsmanni sem stakur skammtur innan 2 daga frá upphafi inflúensueinkenna. Það er fyrst þynnt og síðan gefið í æð á 15 til 30 mínútum.

- Fullorðnir og unglingar (13 ára og eldri) fá 600 mg (3 Alpivab hettuglös).
- Börn frá 2 ára aldri sem vega 50 kg eða meira fá 600 mg (3 Alpivab hettuglös).
- Börn frá 2 ára aldri sem vega minna en 50 kg fá 12 mg á hvert kg líkamsþyngdar.
- Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi geta þurft minnkaða skammta.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Hafið tafarlaust samband við lækninn ef einhver af eftirtöldum aukaverkunum koma fram:**

**Mjög sjaldgæfar**, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum
- alvarleg húðútbrot með eða án blöðrumyndunar og hita

**Tíðni ekki þekkt,** ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum
- mjög alvarleg húðviðbrögð, þ.m.t. Steven-Johnson heilkenni og skinnflagningsbólga
  Þessar húðviðbrögð eru lífshættuleg útbrot með hita og blöðrumyndun og geta haft áhrif á slímhúð í munni og kynfærum.
- alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. alvarlegt ofnæmislost með einkennum eins og kláðaútbrotum, þrota í hálsi og tungu, öndunarerfiðleikum, svima og uppköstum

Aðrar aukaverkanir eiga sér stað með eftirfarandi tíðni:

**Algengar**, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum
- lítill fjöldi hvítra blóðkorna sem kallast daufkyrningar
- blóðprufur sýna aukið magn laktat dehýdrógenasa
- ógleði (flökurleiki), uppköst

**Sjaldgæfar**, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum
- minnkuð matarlyst
- blóðprufur sýna minnkað magn af albúmíni, glúkósa, laktat dehýdrógenasa
- blóðprufur sýna aukið magn af klóríði, kalíum, natríum, þvagsýru, heildarprótíni, gamma-glútamýltransferasa, kreatínfosfókínasa, þvagefni, kreatíníni
- svefnleysi
- minnkað snertiskyn eða tilfinning
- óeðlileg tilfinning eins og stingir, náladofi og kláði
- þokusýn
- seinkuð virkni í sleglum hjartans, mælt með hjartalínuriti
- verkur í efri hluta kviðar, óþægindi í kvið
- bólga í slímhúð magans
- húðbólga, exem, útbrot, ofsakláði
- liðverkir
- úróbílín í þvagi
- aukið magn ketóna í þvagi
- óþægindi fyrir brjósti, þreyta

**Tíðni ekki þekkt,** ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum
- óeðlileg hegðun, óráð
- lifrartruflun
- blóðprufur sýna aukið magn af alanín amínótransferasa, aspartat amínótransferasa
- bráðar nýrnaskemmdir, skert nýrnastarfsemi

**Börn og unglingar frá 2 ára aldri**
Aukaverkanir voru svipaðar og hjá fullorðnum en þar að auki kom fram:
**Algengar**, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum
- útbrot á stungustað
- hiti
- roði í hljóðhimnu
- eirðarleysi
- kláði

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Alpivab

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Þegar Alpivab lausnin hefur verið útbúin, skal gefa hana tafarlaust eða geyma í kæli (2°C-8°C) í allt að 24 klst.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**Alpivab inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er peramivír.
  Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 200 mg af peramivíri. 1 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 10 mg af peramivíri (vatnsfríu).
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (til að stilla pH), natríumhýdroxíð (til að stilla pH).

**Lýsing á útliti Alpivab og pakkningastærðir**

Alpivab er tært, litlaust, sæft innrennslisþykkni, lausn. Það kemur í glæru hettuglasi úr gleri með húðuðum gúmmítappa, álinnsigli og smelluloki.

Hver askja inniheldur 3 hettuglös.

**Markaðsleyfishafi**
BioCryst Ireland Limited
Atlantic Avenue
Westpark Business Campus
Shannon
V14 YX01
Ireland
sími: +353 1223 3541
netfang: safety@biocryst.com

**Framleiðandi**
Seqirus Vaccines Limited
Gaskill Road, Speke
Liverpool
L24 9GR
Bretland

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

---

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**

Viðhafið smitgát við undirbúning Alpivab til að koma í veg fyrir örverumengun fyrir slysni. Engin rotvarnarefni eða bakteríulyf eru til staðar í lausninni. Ekki má blanda eða gefa Alpivab samhliða öðrum lyfjum sem eru gefin í bláæð.

Fylgið leiðbeiningunum hér að neðan í réttri röð til að búa til þynnta Alpivab lausn:
- Athugið innsiglið á hverju hettuglasi. Má ekki nota ef innsiglið er rofið eða það vantar.
- Skoðið Alpivab þykknið. Það á að vera litlaust og án agna.
- Ef sjúklingur fær 600 mg af peramivíri er nauðsynlegt rúmmál af Alpivab þykkni 60 ml (3 hettuglös með 20 ml í hverju). Ef um 300 mg skammt af peramivíri er að ræða, þarf 30 ml (1½ hettuglas) af Alpivab þykkni og í 200 mg skammt þarf aðeins 20 ml (1 hettuglas).

Hugsanlegt er að eingöngu þurfi lítinn hluta úr hettuglasi til viðeigandi skammtaaðlögunar hjá börnum með líkamsþyngd undir 50 kg.

- Bætið mælda rúmmálinu af Alpivab þykkni í innrennslisílátið.
- Þynnið nauðsynlegan skammt af Alpivab þykkni með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) eða 4,5 mg/ml (0,45%) innrennslislyfi, lausn, 5% dextrósa eða Ringer laktatlausn að rúmmálinu 100 ml.
- Gefið þynntu lausnina með innrennsli í bláæð á 15 til 30 mínútum.
- Þegar þynnt Alpivab lausn hefur verið útbúin, skal gefa hana tafarlaust eða geyma í kæli (2°C til 8°C) í allt að 24 klst. Ef hún er geymd í kæli, skal leyfa þynntu Alpivab lausninni að ná stofuhita og gefa hana síðan tafarlaust.
- Fleygið allri ónotaðri þynntri Alpivab lausn eftir 24 klst.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi