ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alpivab 200 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 20 mL di concentrato contiene 200 mg di peramivir.
1 mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di peramivir (base anidra).

Eccipienti con effetti noti

Ogni mL di concentrato contiene 0,154 millimoli (mmol) di sodio, pari a 3,54 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.
Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Alpivab è indicato per il trattamento dell'influenza senza complicazioni negli adulti e nei bambini a partire dall'età di 2 anni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Alpivab deve essere somministrato come dose singola endovenosa entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi dell'influenza.

La dose singola endovenosa raccomandata di peramivir dipende dall'età e dal peso corporeo, come illustrato nella tabella 1.

Tabella 1: dose di peramivir in base all'età e al peso corporeo

Età e peso corporeo	Dose singola raccomandata
Bambini a partire dall'età di 2 anni e peso corporeo <50 kg	12 mg/kg
Bambini a partire dall'età di 2 anni e peso corporeo ≥50 kg	600 mg
Adulti e adolescenti (a partire dall'età di 13 anni)	600 mg

Anziani

Non è richiesto alcun adeguamento della dose in base all'età (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

La dose deve essere ridotta per gli adulti e gli adolescenti (a partire dall'età di 13 anni) con tasso di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR) assoluto inferiore a 50 mL/min, come illustrato nella tabella 2 (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Tabella 2: dose di peramivir per adulti e adolescenti (a partire dall'età di 13 anni e con peso uguale o superiore a 50 kg) sulla base del GFR assoluto

Tasso di filtrazione glomerulare (GFR) assoluto*	Dose singola raccomandata
≥50	600 mg
da 30 a 49	300 mg
da 10 a 29	200 mg

*GFR assoluto non adattato alla superficie corporea

Negli adulti e negli adolescenti (a partire dall'età di 13 anni e con un peso uguale o superiore a 50 kg) con compromissione renale cronica mantenuti in emodialisi, peramivir deve essere somministrato dopo la dialisi a una dose adattata alla funzionalità renale (tabella 2).

I dati clinici disponibili per i bambini e gli adolescenti di età inferiore a 13 anni o peso corporeo inferiore a 50 kg con compromissione renale non sono sufficienti per permettere di formulare una raccomandazione sul dosaggio.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun adeguamento della dose in pazienti con compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di peramivir nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Alpivab è somministrato per infusione endovenosa nell'arco di 15-30 minuti.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gravi reazioni di ipersensibilità

Sono state segnalate reazioni anafilattiche e gravi reazioni cutanee (compresi eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica e sindrome di Stevens-Johnson) con peramivir (vedere paragrafo 4.8). Se si verifica una reazione di ipersensibilità durante l'infusione di peramivir, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e devono essere messe in atto procedure appropriate.

Eventi neuropsichiatrici

Sono stati segnalati delirio, allucinazioni e comportamento anomalo in pazienti con influenza trattati con peramivir. Questi eventi sono stati segnalati principalmente in pazienti pediatrici e spesso sono stati caratterizzati da un'insorgenza improvvisa e una rapida scomparsa. Il contributo di peramivir a

questi eventi non è stato stabilito. I pazienti affetti da influenza devono essere monitorati attentamente per rilevare segni di comportamento anomalo.

Funzionalità renale ridotta

In pazienti affetti da influenza trattati con peramivir sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta, insufficienza renale, insufficienza prerenale, patologia renale, anuria, nefrite e aumento della creatinina nel sangue. La maggior parte dei casi si è verificata in pazienti anziani con comorbidità e co-somministrazione di altri medicinali. Il contributo di peramivir a questi eventi non è stato stabilito. La funzionalità renale in pazienti con influenza e patologia già in atto deve essere monitorata attentamente.

Limiti dei dati clinici

L'efficacia di peramivir come trattamento a dose singola dell'influenza senza complicazioni è stata dimostrata in uno studio singolo controllato con placebo condotto su 300 pazienti adulti in Giappone durante la stagione di influenza 2007/2008. La singola dose endovenosa raccomandata di 600 mg ha comportato una riduzione del tempo mediano all'attenuazione dei sintomi di 21 ore (vedere paragrafo 5.1).

I dati disponibili non permettono di concludere che peramivir sia efficace nei pazienti con influenza B o nei pazienti con influenza con complicazioni.

Resistenza a peramivir

I virus dell'influenza A/H1N1 contenenti la mutazione H275Y hanno una sensibilità ridotta a peramivir e oseltamivir. In uno studio clinico non è stato possibile dimostrare alcun beneficio clinico statisticamente significativo di peramivir rispetto al placebo in pazienti infettati dal virus A/H1N1 contenente la mutazione H275Y. Al momento di decidere se utilizzare peramivir, devono essere prese in considerazione le informazioni disponibili sulla farmacoresistenza dell'influenza (vedere paragrafo 5.1).

Rischio di infezioni batteriche

Non vi sono prove dell'efficacia di peramivir in malattie causate da agenti diversi dai virus dell'influenza. Gravi infezioni batteriche possono insorgere con sintomi di tipo influenzale o possono coesistere o verificarsi come complicazioni nel corso dell'influenza. Peramivir non ha dimostrato di prevenire tali complicazioni.

Eccipienti

Questo medicinale contiene 212,4 mg di sodio per 3 flaconcini, quantitativo equivalente al 10,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il potenziale di interazione di peramivir con altri medicinali è basso, in relazione al percorso di eliminazione noto di peramivir.

Non si raccomanda l'uso di vaccini vivi attenuati contro l'influenza nelle 48 ore successive alla somministrazione di Alpvivab a causa del rischio teorico che peramivir possa ridurre l'immunogenicità del vaccino.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di peramivir in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 esiti di gravidanza).

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di peramivir durante la gravidanza.

Allattamento

I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili effettuati sugli animali hanno mostrato l'escrezione di peramivir nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con peramivir tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati umani riguardo gli effetti di peramivir sulla fertilità. Peramivir non ha prodotto effetti sulla riproduzione o sulla fertilità in studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Peramivir non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse gravi più importanti associate a peramivir nei pazienti sono anafilassi e reazioni cutanee, compresi eritemi multiforme e sindrome di Stevens-Johnson.

Tra 467 soggetti adulti con influenza senza complicazioni che hanno ricevuto una singola dose endovenosa di peramivir di 600 mg in studi clinici, le reazioni avverse più comunemente osservate sono state riduzione della conta dei neutrofili (3,2%) e nausea (2,4%).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 3: reazioni avverse in studi che hanno analizzato peramivir per il trattamento dell'influenza senza complicazioni negli adulti

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse in base alla frequenza*			
	Comune	Non comune	Raro	Non noto
Patologie del sistema emolinfopoietico	riduzione della conta dei neutrofili			

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse in base alla frequenza*			
	Comune	Non comune	Raro	Non noto
Disturbi del sistema immunitario				reazione anafilattica*, shock anafilattico*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	aumentata lattato deidrogenasi ematica	appetito ridotto, albumina nel sangue ridotta, aumentato cloruro nel sangue, glucosio nel sangue ridotto, lattato deidrogenasi ematica ridotta, aumentato potassio nel sangue, aumentato sodio nel sangue, aumentato acido urico nel sangue, aumentate proteine totali		
Disturbi psichiatrici		insonnia		comportamento anomalo*, delirio*
Patologie del sistema nervoso		ipoestesia, parestesia		
Patologie dell'occhio		offuscamento della vista		
Patologie cardiache		prolungamento del QT nell'elettrocardiogramma		
Patologie gastrointestinali	nausea, vomito	dolore in sede addominale superiore, disturbi addominali, gastrite		
Patologie epatobiliari		aumentata gamma-glutamyl transferasi		patologia epatica*, aumentata alanina aminotransferasi*, aumentata aspartato aminotransferasi*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		dermatite, eruzione da farmaci, eczema, orticaria	eritema multiforme	dermatite esfoliativa*, sindrome di Stevens-Johnson*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		artralgia, aumentata creatinfosfochinasi ematica		
Patologie renali e urinarie		aumentata urea nel sangue, presenza di sangue nelle urine, presenza di urobilina nelle urine, aumentata creatinina ematica, aumentati corpi chetonici nelle urine		insufficienza renale acuta*, compromissione renale*

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse in base alla frequenza*			
	Comune	Non comune	Raro	Non noto
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		fastidio al petto, stanchezza		

*Questi eventi segnalati durante l'uso post-marketing si sono verificati con dosi e con un programma di dosaggio diversi da quelli descritti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

Pazienti pediatrici

In soggetti pediatrici (età da 2 a 17 anni) con influenza senza complicazioni arruolati in uno studio clinico, il profilo di sicurezza di peramivir è risultato simile a quello segnalato negli adulti. Reazioni avverse comuni non segnalate negli adulti erano eruzione cutanea in sede di iniezione, piressia, iperemia della membrana timpanica, iperattività psicomotoria e prurito.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza di sovradosaggio acuto con peramivir negli esseri umani. Il trattamento del sovradosaggio deve comprendere misure di supporto generali, fra cui il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

Peramivir è eliminato per escrezione renale e può essere eliminato tramite l'emodialisi. Non vi è un antidoto specifico per il trattamento del sovradosaggio con questo medicinale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori della neuraminidasi codice ATC: J05AH03

Meccanismo d'azione

Peramivir è un inibitore della neuraminidasi del virus dell'influenza, un enzima che rilascia particelle virali dalla membrana plasmatica delle cellule infettate ed è importante anche per l'ingresso del virus in cellule non infettate, il che causa l'ulteriore diffusione del virus infettivo nell'organismo.

Attività *in vitro*

L'inibizione della neuraminidasi si è verificata a concentrazioni molto basse di peramivir *in vitro*, con valori di concentrazione inibitoria mediana del 50% (IC₅₀) da 0,13 nanomolare (nM) a 0,99 nM contro i ceppi dell'influenza A e B.

Resistenza

In uno studio clinico in cui 245 soggetti erano affetti al basale dall'influenza A/H1N1 contenente la mutazione H275Y, i valori IC₅₀ mediani al basale per peramivir, oseltamivir e zanamivir erano rispettivamente di 51,0 nM, 487,6 nM e 0,95 nM.

In studi clinici, l'H275Y era l'unica mutazione del gene della neuraminidasi emergente dal trattamento associata alla resistenza che si è verificata nel virus in più di un soggetto trattato con peramivir (9 su 481 [1,9%] infettati dal virus dell'influenza A/H1N1).

Resistenza incrociata

La sostituzione H275Y è associata a una ridotta sensibilità a peramivir e oseltamivir. Può anche avere luogo una resistenza incrociata tra peramivir e oseltamivir o zanamivir.

Studi clinici

Influenza senza complicazioni negli adulti

Uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, condotto in Giappone ha valutato una somministrazione singola per via endovenosa di peramivir di 300 mg o 600 mg oppure di placebo nell'arco di 30 minuti in soggetti di età compresa tra 20 e 64 anni con influenza senza complicazioni. I soggetti erano eleggibili se presentavano febbre oltre i 38 °C e un risultato positivo al test rapido per gli antigeni del virus dell'influenza, accompagnati da almeno due dei seguenti sintomi: tosse, sintomi nasali, mal di gola, mialgia, brividi/sudorazione, malessere, affaticamento o cefalea.

Il trattamento nello studio era iniziato entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi. I soggetti partecipanti allo studio dovevano autovalutare i loro sintomi influenzali come "assenti", "lievi", "moderati" o "severi" due volte al giorno. L'endpoint primario, il tempo all'attenuazione dei sintomi, era definito come il numero di ore trascorse dalla somministrazione del farmaco oggetto dello studio fino all'inizio del periodo di 24 ore in cui tutti e sette i sintomi di influenza (tosse, mal di gola, congestione nasale, mal di testa, stato febbrile, mialgia e affaticamento) erano assenti o presenti a un livello non superiore a lieve per almeno 21,5 ore.

La popolazione *intent-to-treat* per l'influenza (ITT) era costituita da 296 soggetti con influenza confermata dalla reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR). Tra i 97 soggetti arruolati nel gruppo con la dose di peramivir da 600 mg, il 99% era infettato dal virus dell'influenza A (sottotipi H1 e H3; rispettivamente 71% e 26%) e l'1% era infettato dal virus dell'influenza B. All'arruolamento, l'85% dei 296 soggetti aveva un punteggio composto dei sintomi influenzali <15. La temperatura media all'arruolamento era di 38,6 °C (ascellare). I principali risultati in termini di efficacia sono riportati nella tabella 4.

Tabella 4: principali risultati in termini di efficacia dello studio 0722T0621 (popolazione ITTI)

	Peramivir 600 mg n=97	Placebo n=100
Tempo mediano all'attenuazione dei sintomi (ore) (IC 95%)	59,9 (54,4; 68,1)	81,8 (68,0; 101,5)
Tempo mediano al ripristino della temperatura normale (ore) (IC 95%)	30,2 (25,9; 31,9)	42,4 (32,9; 46,5)

IC = intervallo di confidenza

Influenza senza complicazioni in soggetti pediatrici di età compresa tra 2 e 17 anni

La sicurezza di peramivir è stata valutata in uno studio randomizzato, controllato con farmaco attivo su 110 soggetti con influenza senza complicazioni che hanno ricevuto un trattamento in aperto con una dose singola di peramivir (600 mg per i soggetti di età compresa tra 13 e 17 anni e 12 mg/kg fino a una dose massima di 600 mg nei soggetti di età compresa tra 2 e 12 anni) o oseltamivir orale somministrato due volte al giorno per 5 giorni. La popolazione ITTI comprendeva 84 soggetti con influenza confermata da PCR. Tra i 93 soggetti arruolati nel gruppo con dose di peramivir, il 43% era infettato dal virus dell'influenza A (sottotipi H1 e H3; rispettivamente 54% e 46%) e il 27% dal virus dell'influenza B. La randomizzazione era 4:1 per peramivir e oseltamivir. Il trattamento era

somministrato o iniziato entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi dell'influenza. L'efficacia (tempo alla scomparsa della febbre, tempo alla scomparsa dei sintomi dell'influenza, dispersione del virus, suscettibilità virale) era un endpoint secondario.

Nei soggetti trattati con peramivir è stato riscontrato un tempo mediano all'attenuazione dei sintomi influenzali combinati di 79,0 ore; il tempo mediano al ripristino della temperatura normale (meno di 37 °C) era di circa 40,0 ore.

Pazienti anziani

Gli studi clinici nell'ambito dei quali sono state somministrate dosi singole endovenose di peramivir a pazienti con influenza senza complicazioni includevano pochi soggetti di età pari o superiore a 65 anni (n=10).

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con AlpiVab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'influenza (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

I parametri farmacocinetici a seguito di somministrazione endovenosa (e.v.) di peramivir (da 0,17 a 2 volte la dose raccomandata) hanno mostrato un rapporto lineare tra le dosi e i parametri di esposizione (concentrazione sierica massima [C_{max}] e area sotto la curva [AUC]). A seguito della somministrazione endovenosa di una dose singola di peramivir da 600 mg nell'arco di 30 minuti, la C_{max} era raggiunta alla fine dell'infusione.

Distribuzione

Il legame di peramivir con le proteine del plasma umano *in vitro* è inferiore al 30%. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume centrale di distribuzione era di 12,56 L.

Biotrasformazione

Peramivir non è metabolizzato in misura significativa negli esseri umani.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione di peramivir a seguito di somministrazione di 600 mg come dose singola in soggetti sani è di circa 20 ore. La principale via di eliminazione di peramivir è attraverso il rene. La clearance renale di peramivir non modificata rappresenta circa il 90% della clearance totale.

Popolazioni speciali

Etnia

In simulazioni di una dose singola da 600 mg, la AUC prevista negli asiatici (AUC_{0-24} 88,800 ng•h/mL) era leggermente superiore rispetto ai non asiatici (AUC_{0-24} 77,200 ng•h/mL).

Sesso

La farmacocinetica di peramivir a seguito di iniezione intramuscolare di 600 mg era simile negli uomini e nelle donne con $AUC_{0-\infty}$ rispettivamente di 76,600 ng•hr/mL e 101,000 ng•hr/mL, e C_{max} rispettivamente di 27,760 ng/mL e 34,710 ng/mL.

Pazienti pediatriche

La farmacocinetica di peramivir è stata valutata in uno studio condotto su soggetti pediatriche di età compresa tra 2 e 17 anni con influenza senza complicazioni. Il prelievo per l'esame farmacocinetico in

questo studio era limitato a 3 ore circa dopo la somministrazione di peramivir. La farmacocinetica di peramivir in soggetti di età compresa tra 2 e 17 anni (con somministrazione di 12 mg/kg o 600 mg in base all'età e al peso corporeo) e in adulti sani (somministrazione di 600 mg) era simile (tabella 5).

Tabella 5: parametri farmacocinetici in soggetti pediatrici

Fascia di età		N	C _{max} (ng/mL)	AUC _{ultima} (ng•h/mL)
2 anni - <7 anni	Media (DS)	28	53,600 (26,200)	74,000 (30,000)
	Media geometrica		47,400	68,100
	%CV		48,9	40,6
7 anni - <13 anni	Media (DS)	39	66,800 (35,400)	87,000 (40,800)
	Media geometrica		61200	81,000
	%CV		53,0	46,8
13 anni - <18	Media (DS)	20	54,300 (17,900)	72,400 (20,000)
	Media geometrica		51,500	69,500
	%CV		33,0	27,6
2 anni - <18 anni	Media (DS)	87	59,700 (29,700)	79,500 (34,000)
	Media geometrica		54,200	74,000
	%CV		49,8	42,7

DS = deviazione standard; CV = coefficiente di variazione

Anziani

La farmacocinetica di peramivir è stata valutata in 20 soggetti anziani (>65 anni di età) a seguito di una dose singola e.v. di peramivir di 4 mg/kg. I soggetti anziani arruolati erano compresi nella fascia di età tra 65 e 79 anni, con un'età media di 70,1 anni, con clearance della creatinina (formula di Cockcroft-Gault) CrCl_{cg} da 82,8 mL/min a 97,9 mL/min. La farmacocinetica nei soggetti anziani era simile a quella dei soggetti non anziani. Le concentrazioni massime medie di peramivir erano all'incirca del 10% superiori nei soggetti anziani a seguito della somministrazione di una dose singola rispetto agli adulti giovani (rispettivamente 22,647 contro 20,490 ng/mL). L'esposizione (AUC₀₋₁₂) a peramivir a seguito di una dose singola era all'incirca del 33% superiore nei soggetti anziani rispetto agli adulti giovani (rispettivamente 61,334 contro 46,200 ng•hr/mL).

Compromissione della funzionalità renale

In uno studio su soggetti con vari gradi di compromissione della funzionalità renale e soggetti con normale funzionalità renale è stata somministrata una dose singola e.v. di peramivir di 2 mg/kg. Per calcolare la clearance della creatinina sono state utilizzate le misurazioni della creatinina sierica (formula di Cockcroft-Gault). L'AUC_{0-∞} media era aumentata del 28%, 302% e 412% nei soggetti con clearance della creatinina rispettivamente di 50-79, 30-49 e 10-29 mL/min. L'emodialisi iniziata 2 ore dopo il dosaggio ha ridotto l'esposizione sistemica di peramivir in misura compresa tra il 73% e l'81%.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di peramivir in soggetti con compromissione della funzionalità epatica non è stata studiata. Nessuna alterazione clinicamente rilevante della farmacocinetica di peramivir è prevista in pazienti con compromissione epatica in base al percorso di eliminazione di peramivir.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Peramivir non si è rivelato teratogeno in studi sullo sviluppo embrio-fetale condotti su ratti e conigli e non ha mostrato effetti sulla riproduzione o sulla fertilità nei ratti fino a 600 mg/kg/giorno, le cui esposizioni erano all'incirca di 8 volte superiori a quelle negli esseri umani alla dose clinicamente raccomandata. Tuttavia, in uno studio sullo sviluppo embrio-fetale condotto su ratti, nel quale le femmine avevano ricevuto infusioni continue di peramivir dal 6° al 17° giorno di gestazione a dosi di 50, 400 o 1000 mg/kg/giorno, sono stati osservati aumenti legati alla dose delle incidenze di riduzione delle papille renali e di dilatazione degli ureteri. L'importanza teratologica di questi risultati non è chiara.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità per l'iniezione endovenosa di peramivir.

Peramivir non è risultato mutageno o clastogeno in una batteria di analisi *in vitro* e *in vivo*.

È stata riscontrata necrosi renale acuta nei conigli a dosi ≥ 200 mg/kg con un chiaro livello privo di effetti avversi osservabili (*no observed adverse effect level*, NOAEL) stabilito in studi multipli a 100 mg/kg/giorno.

Sono stati condotti studi di tossicità orale della durata di due settimane su ratti e conigli giovani e uno studio di tossicità e.v. della durata di quattro settimane su ratti giovani. In generale, è stata osservata nefrotossicità nei conigli, mentre non è stata osservata alcuna tossicità inaspettata e non è stata riscontrata altra tossicità a carico di organi bersaglio negli animali giovani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio

Acqua per preparazioni iniettabili

Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)

Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

5 anni

Dopo la diluizione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 72 ore a 5 °C e 25 °C.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale, una volta diluito, deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'impiego sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la diluizione avvenga in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare o congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro trasparente (di tipo I) con tappo di gomma bromobutilica rivestita, ghiera in alluminio e capsula di chiusura a strappo.

Confezione da 3 flaconcini monouso.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Deve essere impiegata una tecnica asettica durante la preparazione di Alpivab per prevenire una contaminazione microbica accidentale.

Per preparare una soluzione diluita di peramivir, seguire i seguenti passi:

- Controllare il sigillo di ciascun flaconcino. Non utilizzare se il sigillo dell'apertura è rotto o mancante.
- Controllare visivamente peramivir concentrato 10 mg/mL. Deve essere incolore e privo di particelle.
- Se un paziente riceve 600 mg di peramivir, il volume necessario di peramivir concentrato è di 60 mL (3 flaconcini da 20 mL ciascuno). Per una dose di peramivir di 300 mg sono necessari 30 mL (1 flaconcino e ½) di peramivir concentrato e per una dose di 200 mg soltanto 20 mL (1 flaconcino). Possono essere necessarie frazioni di un flaconcino per gli opportuni adeguamenti di dose nei bambini con un peso corporeo inferiore a 50 kg.
- Aggiungere il volume misurato di peramivir concentrato nel contenitore dell'infusione.
- Diluire la dose necessaria di peramivir concentrato in soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o 4,5 mg/mL (0,45%), soluzione di destrosio 5% o Ringer lattato per un volume di 100 mL.
- Somministrare la soluzione diluita per infusione endovenosa nell'arco di 15-30 minuti.
- Dopo avere preparato una soluzione diluita di peramivir, somministrarla immediatamente o conservarla in frigorifero (da 2 °C a 8 °C) fino a 24 ore. Se è stata conservata in frigorifero, riportare la soluzione diluita di peramivir a temperatura ambiente, quindi somminstrarla immediatamente.
- Gettare via eventuali soluzioni diluite inutilizzate di peramivir dopo 24 ore.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1269/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

13/04/2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road
Speke
Liverpool
L24 9GR
REGNO UNITO

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Alpivab 200 mg concentrato per soluzione per infusione
peramivir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 mL di concentrato contiene 10 mg di peramivir (base anidra).
Ogni flaconcino da 20 mL contiene 200 mg di peramivir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Cloruro di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili
Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
3 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo diluizione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non refrigerare o congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1269/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:
NN:

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO
ETICHETTA DEL FLACONCINO**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alpivab 200 mg concentrato per soluzione per infusione
peramivir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

1 mL di concentrato contiene 10 mg di peramivir (base anidra).
Ogni flaconcino da 20 mL contiene 200 mg di peramivir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Cloruro di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili
Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo diluizione.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non refrigerare o congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1269/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

--

15. ISTRUZIONI PER L'USO

--

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Alpivab 200 mg concentrato per soluzione per infusione peramivir

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Alpivab e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Alpivab
3. Come viene somministrato Alpivab
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Alpivab
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Alpivab e a cosa serve

Alpivab contiene il principio attivo peramivir, appartenente al gruppo dei medicinali chiamati inibitori della neuraminidasi. Questi medicinali impediscono al virus dell'influenza di diffondersi all'interno dell'organismo.

Alpivab è usato per trattare adulti e bambini a partire dall'età di 2 anni con influenza non così grave da richiedere il ricovero ospedaliero.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Alpivab

Non prenda Alpivab

- se è allergico a peramivir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Alpivab se soffre di ridotta funzionalità renale. Il medico potrebbe dover adeguare la sua dose.

Si rivolga immediatamente al medico qualora si manifestino gravi reazioni cutanee o allergiche dopo la somministrazione di Alpivab. I sintomi possono comprendere: gonfiore della pelle o della gola, difficoltà respiratorie, eruzione cutanea con presenza di vesciche o desquamazione della cute. Vedere paragrafo 4.

Si rivolga immediatamente al medico qualora si manifesti un comportamento anomalo dopo la somministrazione di Alpivab. I sintomi possono comprendere: confusione, difficoltà di pensare o allucinazioni. Vedere paragrafo 4.

Bambini e adolescenti

Alpivab non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 2 anni.

Altri medicinali e Alpivab

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Non devono essere somministrati vaccini vivi attenuati contro l'influenza nelle 48 ore successive al trattamento con Alpivab perché Alpivab potrebbe impedire il buon funzionamento di tali vaccini.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico se è in corso una gravidanza o se sta allattando. Il medico le dirà se può utilizzare Alpivab durante la gravidanza o se deve interrompere l'allattamento per un breve periodo dopo la somministrazione di Alpivab.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Alpivab alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Alpivab contiene sodio

Questo medicinale contiene 212,4 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per ciascuna dose composta da 3 flaconcini. Questo equivale al 10,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come viene somministrato Alpivab

Alpivab è somministrato da un operatore sanitario come dose singola entro 2 giorni dall'insorgenza dei sintomi dell'influenza. Viene dapprima diluito e poi somministrato in una vena tramite infusione (flebo) nell'arco di 15-30 minuti.

- Gli adulti e gli adolescenti (a partire dall'età di 13 anni) ricevono 600 mg (3 flaconcini di Alpivab).
- I bambini a partire dall'età di 2 anni e con un peso pari o superiore a 50 kg ricevono 600 mg (3 flaconcini di Alpivab).
- I bambini a partire dall'età di 2 anni e con un peso inferiore a 50 kg ricevono 12 mg per kg di peso corporeo.
- I pazienti con funzionalità renale ridotta possono necessitare di una dose inferiore.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato sotto indicato, **si rivolga immediatamente al medico.**

Rari, possono riguardare fino a 1 persona su 1000

- grave eruzione cutanea con o senza presenza di vesciche e febbre

Non nota, la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- reazioni cutanee molto gravi, compresa la sindrome di Steven-Johnson e la dermatite esfoliativa. Queste reazioni cutanee sono eruzioni pericolose per la vita con febbre e vesciche e possono colpire la mucosa orale e i genitali.
- gravi reazioni allergiche, compresa una grave reazione da shock con caratteristiche quali prurito, gonfiore della gola e della lingua, difficoltà respiratorie, capogiri e vomito

Possono verificarsi altri effetti indesiderati con le seguenti frequenze:

Comuni, possono riguardare fino a 1 persona su 10

- bassi livelli di un tipo di globuli bianchi chiamati neutrofili
- esami del sangue che rilevano un aumento dei livelli di lattato deidrogenasi
- nausea, vomito

Non comuni, possono riguardare fino a 1 persona su 100

- diminuzione dell'appetito
- esami del sangue che rilevano una diminuzione dei livelli di albumina, glucosio, lattato deidrogenasi
- esami del sangue che rilevano un aumento dei livelli di cloruro, potassio, sodio, acido urico, proteine totali, gamma-glutamyl transferasi, creatina fosfochinasi, urea, creatinina
- insonnia
- riduzione della sensibilità tattile o sensoriale
- sensazioni anomale come formicolio, vellicio e prurito
- visione offuscata
- prolungamento dell'attività ventricolare, misurata nell'EKG
- dolore in sede addominale superiore, disturbi addominali
- infiammazione della mucosa gastrica
- infiammazione cutanea, eczema, eruzione cutanea, orticaria
- dolore alle articolazioni
- presenza di urobilina nelle urine
- aumento del livello dei corpi chetonici nelle urine
- fastidio al petto, affaticamento

Non noti, la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- comportamento anomalo, delirio
- patologia epatica
- esami del sangue che rilevano aumentati livelli di alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi
- insufficienza renale acuta, riduzione della funzionalità renale

Bambini e adolescenti a partire dall'età di 2 anni

Gli effetti indesiderati erano simili a quelli segnalati per gli adulti, ma comprendevano anche i seguenti:

Comune, può riguardare fino a 1 persona su 10

- eruzione cutanea nel sito di iniezione
- febbre
- arrossamento del timpano
- irrequietezza
- prurito

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Alpivab

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non refrigerare o congelare.

Una volta diluita, somministrare la soluzione preparata di Alpivab immediatamente; altrimenti, conservarla in frigorifero (da 2 °C a 8 °C) fino a 24 ore.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Alpivab

- Il principio attivo è peramivir.
Ogni flaconcino da 20 mL contiene 200 mg di peramivir. 1 mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di peramivir (base anidra).
- Gli altri componenti sono cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico (per la regolazione del pH), idrossido di sodio (per la regolazione del pH).

Descrizione dell'aspetto di Alpivab e contenuto della confezione

Alpivab è un concentrato per soluzione per infusione limpido, incolore, sterile. È fornito in un flaconcino di vetro trasparente con tappo in gomma rivestita, ghiera in alluminio e capsula di chiusura a strappo.

Ogni scatola contiene 3 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Seqirus Vaccines Limited
Gaskill Road, Speke
Liverpool
L24 9GR
Regno Unito

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Impiegare una tecnica asettica durante la preparazione di Alpivab per prevenire la contaminazione microbica. Nella soluzione non è presente alcun agente di conservazione o antibatterico. Non miscelare o somministrare Alpivab nella stessa via endovenosa con altri medicinali.

Per preparare una soluzione diluita di Alpivab, seguire i passi riportati sotto nell'ordine indicato:

1. Controllare il sigillo di ciascun flaconcino. Non utilizzare se il sigillo dell'apertura è rotto o mancante.
2. Controllare Alpivab concentrato. Deve essere incolore e privo di particelle.
3. Se un paziente riceve 600 mg di peramivir, il volume necessario di Alpivab concentrato è di 60 mL (3 flaconcini da 20 mL ciascuno). Per una dose di peramivir di 300 mg sono necessari 30 mL (1 flaconcino e ½) di Alpivab concentrato e per una dose di 200 mg soltanto 20 mL (1 flaconcino). Possono essere necessarie frazioni di un flaconcino per gli opportuni adeguamenti di dose nei bambini con un peso corporeo inferiore a 50 kg.
4. Aggiungere il volume misurato di Alpivab concentrato nel contenitore dell'infusione.
5. Diluire la dose necessaria di Alpivab concentrato in soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o 4,5 mg/mL (0,45%), soluzione di destrosio 5% o Ringer lattato per un volume finale di 100 mL.
6. Somministrare la soluzione diluita per infusione endovenosa nell'arco di 15-30 minuti.
7. Dopo avere preparato una soluzione diluita di Alpivab, somministrarla immediatamente o conservarla in frigorifero (da 2 °C a 8 °C) fino a 24 ore. Se è stata conservata in frigorifero, riportare la soluzione diluita di Alpivab a temperatura ambiente, quindi somminstrarla immediatamente.
8. Gettare via eventuali soluzioni diluite inutilizzate di Alpivab dopo 24 ore.

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Medicinale non più autorizzato