

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alpivab 200 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon van 20 ml met concentraat bevat 200 mg peramivir.
1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 10 mg peramivir (watervrije base).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml concentraat bevat 0,154 millimol (mmol) natrium, wat 3,54 mg natrium is.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.
Heldere kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alpivab is geïndiceerd voor de behandeling van ongecompliceerde influenza bij volwassenen en kinderen in de leeftijd vanaf 2 jaar (zie rubriek 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Alpivab moet worden toegediend als enkelvoudige intraveneuze dosis binnen 48 uur na het ontstaan van symptomen van influenza.

De aanbevolen enkelvoudige intraveneuze dosis peramivir is afhankelijk van leeftijd en lichaamsgewicht zoals vermeld in tabel 1.

Tabel 1: Dosis peramivir op basis van leeftijd en lichaamsgewicht

Leeftijd en lichaamsgewicht	Aanbevolen enkelvoudige dosis
Kinderen in de leeftijd vanaf 2 jaar en <50 kg	12 mg/kg
Kinderen in de leeftijd vanaf 2 jaar en ≥ 50 kg lichaamsgewicht	600 mg
Volwassenen en adolescenten (13 jaar en ouder)	600 mg

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).

Verminderde nierfunctie

De dosis moet worden verlaagd voor volwassenen en adolescenten (13 jaar en ouder) met een absolute glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) lager dan 50 ml/min zoals vermeld in tabel 2 (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).

Tabel 2: Dosis peramivir voor volwassenen en adolescenten (vanaf 13 jaar en 50 kg) op basis van absolute GFR

Absolute glomerulaire filtratiesnelheid (GFR)*	Aanbevolen enkelvoudige dosis
≥50	600 mg
30 tot 49	300 mg
10 tot 29	200 mg

*Absolute GFR niet aangepast aan lichaamsoppervlak

Bij volwassenen en adolescenten (vanaf 13 jaar en 50 kg) met chronische verminderde nierfunctie die hemodialyse krijgen, moet peramivir na dialyse worden toegediend in een dosis die is aangepast aan de nierfunctie (tabel 2).

Voor kinderen en adolescenten jonger dan 13 jaar of met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg en met een verminderde nierfunctie zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar voor een doseringsadvies.

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van peramivir bij kinderen in de leeftijd tot 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Alpivab wordt via intraveneuze infusie in 15 tot 30 minuten toegediend.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige overgevoeligheidsreacties

Bij gebruik van peramivir zijn anafylactische reacties en ernstige huidreacties (waaronder erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse en Stevens-Johnson-syndroom) gemeld (zie rubriek 4.8). Als tijdens infusie van peramivir overgevoeligheidsreacties optreden, moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet en passende behandeling worden ingesteld.

Neuropsychiatrische voorvallen

Bij patiënten met influenza die peramivir kregen, zijn delirium, hallucinaties en abnormaal gedrag gemeld. Deze voorvallen werden voornamelijk bij pediatrische patiënten gemeld en vaak ontstonden ze abrupt en verdwenen ze snel. De bijdrage van peramivir aan deze voorvallen is niet vastgesteld. Patiënten met influenza moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van abnormaal gedrag.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met influenza die peramivir kregen zijn acuut nierfalen, nierfalen, voorstadium van nierfalen, nieraandoening, anurie, nefritis en verhoogde bloedcreatinine gemeld. De meeste gevallen kwamen voor bij oudere patiënten met comorbiditeit en meerdere gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen. De bijdrage van peramivir aan deze voorvallen is niet vastgesteld. Van patiënten met influenza en al bestaande ziekten moet de nierfunctie nauwlettend worden gecontroleerd.

Beperkingen van de klinische gegevens

De werkzaamheid van peramivir als behandeling met een enkelvoudige dosis voor ongecompliceerde influenza werd aangetoond in één placebogecontroleerd onderzoek dat was uitgevoerd met 300 volwassen patiënten in Japan gedurende het griepseizoen 2007/2008. De aanbevolen enkelvoudige intraveneuze dosis van 600 mg resulteerde in verkorting van de mediane tijd tot verlichting van symptomen met 21 uur (zie rubriek 5.1).

De beschikbare gegevens vormen geen ondersteuning voor de conclusie dat peramivir werkzaam is bij patiënten met influenza B of bij patiënten met gecompliceerde influenza.

Resistentie tegen peramivir

Influenza A/H1N1-virussen die de H275Y-mutatie bevatten, hebben een verminderde gevoeligheid voor peramivir en oseltamivir. In een klinische proef kon geen statistisch significant klinisch voordeel worden aangetoond voor peramivir ten opzichte van placebo bij patiënten die waren geïnfecteerd met het A/H1N1-virus dat de H275Y-mutatie bevatte. Bij de beslissing om peramivir te gebruiken moet beschikbare informatie over de gevoeligheid voor influenza-geneesmiddelen in aanmerking worden genomen (zie rubriek 5.1).

Risico op bacteriële infecties

Er zijn geen aanwijzingen dat peramivir werkzaam is bij ziekten die door andere agentia dan influenzavirussen worden veroorzaakt. Ernstige bacteriële infecties kunnen beginnen met influenza-achtige symptomen of kunnen bestaan naast of optreden als complicaties van influenza. Er is niet aangetoond dat peramivir dergelijke complicaties voorkomt.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 212,4 mg natrium per 3 injectieflacons, wat equivalent is aan 10,6% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De kans op interacties van peramivir met andere geneesmiddelen is laag op basis van de bekende eliminatieroute van peramivir.

Het gebruik van levende verzwakte influenzavaccins wordt niet aanbevolen tot 48 uur na toediening van Alpivab vanwege een theoretisch risico dat peramivir de immunogeniciteit van het vaccin kan verlagen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van peramivir bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van peramivir te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat peramivir in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met peramivir moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van peramivir op de vruchtbaarheid bij mensen. In dieronderzoek had peramivir geen effecten op de paring of vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Peramivir heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De belangrijkste ernstige bijwerkingen in verband met het gebruik van peramivir bij patiënten zijn anafylaxie en huidreacties, waaronder erythema multiforme en Stevens-Johnson-syndroom. Bij de 467 volwassenen proefpersonen met ongecompliceerde influenza die in klinische proeven een enkelvoudige intraveneuze dosis peramivir van 600 mg kregen, waren de meest waargenomen bijwerkingen een verlaagd aantal neutrofielen (3,2%) en misselijkheid (2,4%).

Geclassificeerde lijst van bijwerkingen

Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 3: Bijwerkingen in onderzoeken naar peramivir voor de behandeling van ongecompliceerde influenza bij volwassenen

Systeem/orgaan-klasse (SOC)	Bijwerking gerangschikt naar frequentie*			
	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	verlaagd aantal neutrofielen			
Immuunsysteem-aandoeningen				anafylactische reactie*, anafylactische shock*

Systeem/orgaan- klasse (SOC)	Bijwerking gerangschikt naar frequentie*			
	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	verhoogd bloedlactaatdehy- drogenase	verminderde eetlust, verlaagd bloedalbumine, verhoogd bloedchloride, verlaagde bloedglucose, verlaagd bloedlactaatdehydrogenase, verhoogd bloedkalium, verhoogd bloednatrium, verhoogd bloedurinezuur, verhoogd totaal eiwit		
Psychische stoornissen		slapeloosheid		abnormaal gedrag*, delirium*
Zenuwstelsel- aandoeningen		hypo-esthesie, paresthesie		
Oogaandoeningen		wazig zien		
Hartaandoeningen		elektrocardiogram QT verlengd		
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	misselijkheid, braken	pijn in de bovenbuik, buikklachten, gastritis		
Lever- en galaandoeningen		verhoogd gammaglutamyltransferase		leveraandoening*, verhoogd alanineamino- transferase*, verhoogd aspartaatamino- transferase*
Huid- en onderhuid- aandoeningen		dermatitis, eruptie als gevolg van geneesmiddel, eczeem, urticaria	erythema multiforme	dermatitis exfoliativa*, Stevens-Johnson- syndroom*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen		artralgie, verhoogd bloedcreatinefosfokinase		
Nier- en urineweg- aandoeningen		verhoogd bloedureum, bloed aanwezig in de urine, urobilin aanwezig in de urine, verhoogd bloedcreatinine, verhoogd urineketonlichaam		acuut nierletsel*, verminderde nierfunctie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		pijn op de borst, vermoeidheid		

*Deze voorvallen die zijn gemeld bij gebruik na de toelating, traden op met een ander doserings- en toedieningsschema dan beschreven in de samenvatting van de productkenmerken.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrie proefpersonen (in de leeftijd van 2 tot 17 jaar) met ongecompliceerde influenza die aan een klinische proef deelnamen, was het veiligheidsprofiel van peramivir vergelijkbaar met het bij volwassenen gerapporteerde veiligheidsprofiel. Vaak voorkomende bijwerkingen die niet bij volwassenen werden gemeld, waren uitslag op de injectieplaats, pyrexie, hyperemie van het trommelvlies, psychomotorische hyperactiviteit en pruritus.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met acute overdosering met peramivir bij mensen. Behandeling van een overdosis moet bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder controle van de vitale functies en observatie van de klinische status van de patiënt.

Peramivir wordt geklaard door uitscheiding via de nieren en kan worden geklaard door hemodialyse. Er is geen specifiek antidotum voor de behandeling van een overdosis met dit geneesmiddel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, neuraminidaseremmers, ATC-code: J05AH03

Werkingsmechanisme

Peramivir is een remmer van influenza-virus-neuraminidase, een enzym dat virusdeeltjes van het plasmamembraan van geïnfecteerde cellen loskoppelt en ook belangrijk is voor binnendringing van virus in ongeïnfecteerde cellen, waardoor verdere verspreiding van infectieus virus in het lichaam plaatsvindt.

In-vitroactiviteit

Neuraminidaseremming trad op bij zeer lage *in-vitro*concentraties van peramivir, met waarden voor de mediane (50%) remmende concentratie (IC₅₀) van 0,13 nanomolair (nM) tot 0,99 nM tegen influenza A- en B-stammen.

Resistentie

In een klinische proef waarin 245 proefpersonen op baseline waren geïnfecteerd met influenza A/H1N1 dat de H275Y-mutatie bevatte, waren de mediane IC₅₀-waarden op baseline voor peramivir, oseltamivir en zanamivir respectievelijk 51,0 nM, 487,6 nM en 0,95 nM.

In klinische proeven was H275Y de enige resistentiegeassocieerde, behandelingsgebonden mutatie in het neuraminidasegen die in het virus voorkwam van meer dan één met peramivir behandelde proefpersoon (bij 9 van de 481 [1,9%] proefpersonen die waren geïnfecteerd met het A/H1N1-influenzavirus).

Kruisresistentie

De H275Y-substitutie ging gepaard met een verminderde gevoeligheid voor peramivir en oseltamivir. Kruisresistentie tussen peramivir en oseltamivir of zanamivir kan ook optreden.

Klinische onderzoeken

Ongecompliceerde influenza bij volwassenen

Een in Japan uitgevoerd, gerandomiseerd, dubbelblind, multicenteronderzoek onderzocht een enkelvoudige intraveneuze toediening van in 30 minuten toegediend 300 mg of 600 mg peramivir of placebo aan proefpersonen van 20 tot 64 jaar met ongecompliceerde influenza. Proefpersonen kwamen in aanmerking als ze meer dan 38 °C koorts en een positieve snelle antigeentest op influenzavirus hadden, met daarbij ten minste twee van de volgende symptomen: hoest, neusklachten, keelpijn, myalgie, koude rillingen/zweten, malaise, vermoeidheid of hoofdpijn.

De onderzoeksbehandeling werd gestart binnen 48 uur na het ontstaan van de symptomen. Proefpersonen die aan het onderzoek deelnamen, moesten zelf hun influenzasymptomen tweemaal daags beoordelen als 'geen', 'licht', 'matig' of 'ernstig'. Het primaire eindpunt, de tijd tot verlichting van symptomen, werd gedefinieerd als het aantal uren vanaf de start van het onderzoeksgeneesmiddel tot het begin van de periode van 24 uur waarin alle zeven symptomen van influenza (hoest, keelpijn, verstopte neus, hoofdpijn, koortsachtigheid, myalgie en vermoeidheid) ontbraken of aanwezig waren in een mate van ernst die niet hoger was dan licht gedurende ten minste 21,5 uur.

De 'intent to treat influenza'-populatie (ITTI-populatie) omvatte 296 proefpersonen met influenza, zoals bevestigd door polymerasekettingreactie (PCR). Van de 97 proefpersonen die werden opgenomen in de groep die een dosis van 600 mg peramivir kreeg, was 99% geïnfecteerd met influenza A-virus (subtypen H1 en H3; respectievelijk 71% en 26%) en 1% met influenza B-virus. Bij de opname had 85% van de 296 proefpersonen een samengestelde influenzasymptoomscore <15. De gemiddelde temperatuur bij de opname was 38,6 °C (oksels). De belangrijkste werkzaamheidsresultaten worden weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: De belangrijkste werkzaamheidsresultaten van onderzoek 0722T0621 (ITTI-populatie)

	Peramivir 600 mg n=97	Placebo n=100
Tijd tot verlichting van symptomen mediaan (uur) (95%-BI)	59,9 54,4 (68,1)	81,8 68,0 (101,5)
Tijd tot herstel van de normale temperatuur mediaan (uur) (95%-BI)	30,2 25,9 (31,9)	42,4 32,9 (46,5)

BI = betrouwbaarheidsinterval

Ongecompliceerde influenza bij pediatrische proefpersonen in de leeftijd van 2-17 jaar

De veiligheid van peramivir werd beoordeeld in een gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek met 110 proefpersonen met ongecompliceerde influenza die open-label behandeling kregen met een enkelvoudige dosis peramivir (600 mg voor proefpersonen in de leeftijd van 13 tot 17 jaar en 12 mg/kg tot een maximale dosis van 600 mg bij proefpersonen in de leeftijd van 2 tot 12 jaar) of oraal oseltamivir dat tweemaal daags gedurende 5 dagen werd toegediend. De ITTI-populatie omvatte 84 proefpersonen met influenza, zoals bevestigd door PCR. Van de 93 proefpersonen die werden opgenomen in de groep die een dosis peramivir kreeg, was 43% geïnfecteerd met influenza A-virus (subtypen H1 en H3; respectievelijk 54% en 46%) en 27% met influenza B-virus. Randomisatie was 4:1 voor peramivir en oseltamivir. De behandeling werd gegeven of gestart binnen 48 uur na het ontstaan van de symptomen van influenza. De werkzaamheid (tijd tot verdwijning van koorts; tijd tot verdwijning van influenzasymptomen, virale shedding, virusgevoeligheid) was een secundair eindpunt.

Proefpersonen die peramivir kregen, ondervonden een mediane tijd tot verlichting van hun gecombineerde influenzasymptomen van 79,0 uur en de mediane tijd tot herstel van de normale temperatuur (minder dan 37 °C) was ongeveer 40,0 uur.

Oudere patiënten

Klinische proeven waarin enkelvoudige intraveneuze doses peramivir werden toegediend aan patiënten met ongecompliceerde influenza, omvatten weinig patiënten van 65 jaar en ouder (n=10).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Alpivab in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van influenza (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetische parameters na intraveneuze (i.v.) toediening van peramivir (0,17 tot 2 keer de aanbevolen dosis) lieten een lineair verband zien tussen de dosis en de blootstellingsparameters (maximale serumconcentratie [$C_{\max}$] en oppervlak onder de curve [AUC]). Na intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis van 600 mg peramivir in 30 minuten werd $C_{\max}$ aan het eind van de infusie bereikt.

Distributie

De *in-vitro*binding van peramivir aan humane plasma-eiwitten is minder dan 30%. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse was het centrale distributievolume 12,56 l.

Biotransformatie

Peramivir wordt bij mensen niet significant gemetaboliseerd.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van peramivir na intraveneuze toediening aan gezonde proefpersonen als een enkelvoudige dosis van 600 mg is ongeveer 20 uur. De belangrijkste eliminatieroute van peramivir is via de nieren. De nierklaring van onveranderd peramivir vormt ongeveer 90% van de totale klaring.

Bijzondere populaties

Ras

In simulaties van een enkelvoudige dosis van 600 mg was de voorspelde AUC bij Aziaten (AUC_{0-24} 88.800 ng•uur/ml) iets hoger dan bij niet-Aziaten (AUC_{0-24} 77.200 ng•uur/ml).

Geslacht

De farmacokinetiek van peramivir na een intramusculaire (i.m.) injectie van 600 mg was vergelijkbaar bij mannen en vrouwen met een $AUC_{0-\infty}$ van respectievelijk 76.600 ng•uur/ml en 101.000 ng•uur/ml en een $C_{\max}$ van respectievelijk 27.760 ng/ml en 34.710 ng/ml.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van peramivir is beoordeeld in een onderzoek met pediatrische proefpersonen in de leeftijd van 2 tot 17 jaar met ongecompliceerde influenza. Farmacokinetische monsternamen waren in dit onderzoek beperkt tot ongeveer 3 uur na toediening van peramivir. De farmacokinetiek van peramivir bij proefpersonen in de leeftijd van 2 tot 17 jaar (toediening van 12 mg/kg of 600 mg naargelang van de leeftijd en het lichaamsgewicht) en bij gezonde volwassenen (toediening van 600 mg) was vergelijkbaar (tabel 5).

Tabel 5: Farmacokinetische parameters bij pediatrische proefpersonen

Leeftijdscategorie		N	$C_{\max}$ (ng/ml)	AUC_{laatst} (ng•uur/ml)
2 jaar - <7 jaar	Gemiddeld (SD)	28	53.600 (26.200)	74.000 (30.000)

	Geometrisch gemiddelde		47.400	68.100
	%VC		48,9	40,6
7 jaar - <13 jaar	Gemiddeld (SD)	39	66.800 (35.400)	87.000 (40.800)
	Geometrisch gemiddelde		61.200	81.000
	%VC		53,0	46,8
13 jaar - < 18 jaar	Gemiddeld (SD)	20	54.300 (17.900)	72.400 (20.000)
	Geometrisch gemiddelde		51.500	69.500
	%VC		33,0	27,6
2 jaar - < 18 jaar	Gemiddeld (SD)	87	59.700 (29.700)	79.500 (34.000)
	Geometrisch gemiddelde		54.200	74.000
	%VC		49,8	42,7

SD = standaarddeviatie; VC = variatiecoëfficiënt

Ouderen

De farmacokinetiek van peramivir werd beoordeeld bij 20 oudere proefpersonen (>65 jaar) na een enkelvoudige intraveneuze dosis peramivir van 4 mg/kg. De opgenomen oudere proefpersonen waren 65 tot 79 jaar oud, met een gemiddelde leeftijd van 70,1 jaar, met een creatinineklaring (Cockcroft-Gault-berekening) $CrCl_{\text{G}}$ variërend van 82,8 ml/min tot 197,9 ml/min. De farmacokinetiek bij oudere proefpersonen was vergelijkbaar met die bij niet-oudere proefpersonen. De gemiddelde piekconcentraties van peramivir na toediening van een enkelvoudige dosis waren ongeveer 10% hoger bij oudere proefpersonen dan bij jonge volwassenen (respectievelijk 22.647 vs. 20.490 ng/ml). Blootstelling (AUC_{0-12}) aan peramivir na een enkelvoudige dosis was ongeveer 33% hoger bij oudere proefpersonen dan bij jonge volwassenen (respectievelijk 61.334 vs. 46.200 ng•uur/ml).

Verminderde nierfunctie

In een onderzoek met proefpersonen met verschillende gradaties van verminderde nierfunctie en proefpersonen met een normale nierfunctie werd een enkelvoudige intraveneuze dosis peramivir van 2 mg/kg toegediend. Met behulp van serumcreatininemetingen werd de creatinineklaring berekend (Cockcroft-Gault-vergelijking). De gemiddelde $AUC_{0-\infty}$ was toegenomen met 28%, 302% en 412% bij proefpersonen met een creatinineklaring van respectievelijk 50-79, 30-49 en 10-29 ml/min. Hemodialyse, waarmee 2 uur na de toediening werd gestart, verminderde de systemische blootstelling van peramivir met 73 tot 81%.

Verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek van peramivir bij proefpersonen met een verminderde leverfunctie is niet onderzocht. Er worden geen klinisch relevante veranderingen in de farmacokinetiek van peramivir verwacht bij patiënten met een verminderde leverfunctie op basis van de eliminatieroute van peramivir.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Peramivir was niet teratogeen in onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen en had geen effecten op de paring of vruchtbaarheid bij ratten tot 600 mg/kg/dag, waarbij de blootstelling ongeveer het 8-voudige was als bij de mens in de klinisch aanbevolen dosis. In een onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten, waarin moederdieren continue infusies peramivir kregen vanaf dag 6-17 van de dracht in doses van 50, 400 of 1000 mg/kg/dag, werden echter dosisgerelateerde toename in de incidentie van vermindering van de nierpapillen en verwijding van de urineleiders waargenomen. Het teratologische belang van deze bevindingen is onduidelijk.

Carcinogeniciteitsonderzoek door intraveneuze injectie van peramivir werd niet uitgevoerd.

Peramivir was niet mutageen of clastogeen in een batterij van *in-vitro*- en *in-vivo*assays.

Er werd acute niernecrose gevonden bij konijnen bij doses ≥ 200 mg/kg, waarbij een duidelijke NOAEL (*no observed adverse effect level*) in meerdere onderzoeken werd vastgesteld bij 100 mg/kg/dag.

Er werden twee weken durende orale-toxiciteitsonderzoeken uitgevoerd bij jonge ratten en konijnen en er werd een vier weken durend onderzoek naar intraveneuze toxiciteit uitgevoerd bij jonge ratten. Over het algemeen werd bij konijnen nefrotoxiciteit waargenomen, werd er geen onverwachte toxiciteit waargenomen en werd er geen andere doelorgaantoxiciteit bij jonge dieren vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

5 jaar

Na verdunning

Chemische en fysische stabiliteit na opening is aangetoond gedurende 72 uur bij 5 °C en 25 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product na verdunning onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij de verdunning is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van helder glas (type I) met een gecoate broombutylrubberen stop, aluminium verzegeling en flip-off dop.

Verpakkingsgrootte: 3 injectieflacons voor eenmalig gebruik.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Tijdens de bereiding van Alpivab moet een aseptische techniek worden gebruikt om onbedoelde microbiële besmetting te voorkomen.

De volgende stappen worden gevolgd voor het bereiden van een verdunde oplossing van peramivir:

- Controleer de verzegeling van elke injectieflacon. Niet gebruiken als de verzegelingsopening is verbroken of ontbreekt.
- Inspecteer het peramivirconcentraat 10 mg/ml visueel. Het moet kleurloos zijn en mag geen zwevende deeltjes bevatten.
- Als een patiënt 600 mg peramivir krijgt, is het benodigde volume peramivirconcentraat 60 ml (3 injectieflacons met elk 20 ml). In het geval van een peramivirdosis van 300 mg is 30 ml (1½ injectieflacon) peramivirconcentraat nodig en voor een dosis van 200 mg slechts 20 ml (1 injectieflacon). Voor passende dosisaanpassingen bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg kunnen delen van een injectieflacon nodig zijn.
- Voeg het afgemeten volume peramivirconcentraat toe in de infusiehouder.
- Verdun de benodigde dosis peramivirconcentraat in 0,9%- (9 mg/ml) of 0,45%- (4,5 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie, 5%-dextroseoplossing of ringerlactaatoplossing tot een volume van 100 ml.
- Dien de verdunde oplossing via intraveneuze infusie in 15 tot 30 minuten toe.
- Na bereiding van een verdunde peramiviropplossing deze onmiddellijk toedienen of in de koelkast bewaren (2°C tot 8°C) gedurende maximaal 24 uur. Indien gekoeld bewaard, de verdunde peramiviropplossing op kamertemperatuur laten komen en dan onmiddellijk toedienen.
- Gebruikte verdunde peramiviropplossing na 24 uur verwijderen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1269/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

13/04/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road
Speke
Liverpool
L24 9GR
VERENIGD KONINKRIJK

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Alpivab 200 mg concentraat voor oplossing voor infusie
peramivir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml concentraat bevat 10 mg peramivir (watervrije base).
Elke injectieflacon van 20 ml bevat 200 mg peramivir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride
Water voor injecties
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
3 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Intraveneus gebruik na verdunning

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

--

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1269/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alpivab 200 mg concentraat voor oplossing voor infusie
peramivir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml concentraat bevat 10 mg peramivir (watervrije base).
Elke injectieflacon van 20 ml bevat 200 mg peramivir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride
Water voor injecties
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na verdunning

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

--

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1269/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

--

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

--

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Alpivab 200 mg concentraat voor oplossing voor infusie peramivir

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Alpivab en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Alpivab en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Alpivab bevat de werkzame stof peramivir, die behoort tot een groep van geneesmiddelen met de naam neuraminidase-remmers. Deze geneesmiddelen voorkomen dat het griepvirus zich verspreidt in het lichaam.

Alpivab wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar met influenza (griep) die niet ernstig genoeg is om daarvoor in het ziekenhuis te worden opgenomen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel krijgt toegediend of als u een verminderde nierfunctie heeft. Het kan zijn dat uw arts uw dosis moet aanpassen.

Licht onmiddellijk uw arts in als u ernstige huidreacties of allergische reacties krijgt nadat Alpivab is toegediend. De symptomen kunnen bestaan uit zwelling van de huid of de keel, moeite met ademen, blaasvormende uitslag of vervelling van de huid. Zie rubriek 4.

Licht onmiddellijk uw arts in als u abnormaal gedrag ondervindt nadat Alpivab is toegediend. De symptomen kunnen bestaan uit verwardheid, moeite met denken of hallucinaties. Zie rubriek 4.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Alpivab wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Alpivab nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Levende verzwakte griepvaccins mogen niet worden gegeven tot 48 uur na behandeling met Alpivab. Dit is omdat Alpivab kan voorkomen dat deze vaccins goed werken.

Zwangerschap en borstvoeding

Zeg het tegen uw arts als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Uw arts zal u adviseren of u tijdens uw zwangerschap Alpivab toegediend kunt krijgen, of dat u gedurende korte tijd nadat u Alpivab heeft gekregen moet stoppen met het geven van borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat Alpivab uw vermogen om voertuigen te besturen en machines te bedienen zal veranderen.

Alpivab bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 212,4 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout) in elke dosis bestaande uit 3 injectieflacons. Dit komt neer op 10,6% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium via de voeding voor een volwassene.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Alpivab wordt door een professionele zorgverlener gegeven als een enkelvoudige dosis binnen 2 dagen na het begin van griepverschijnselen. Het middel wordt eerst verdund en vervolgens via infusie (druppelinfuus) in een ader toegediend gedurende 15 tot 30 minuten.

- Volwassenen en jongeren (13 jaar en ouder) krijgen 600 mg (3 injectieflacons met Alpivab).
- Kinderen vanaf 2 jaar met een gewicht van 50 kg of meer krijgen 600 mg (3 injectieflacons met Alpivab).
- Kinderen vanaf 2 jaar die minder dan 50 kg wegen, krijgen 12 mg per kg lichaamsgewicht.
- Patiënten met een verminderde nierfunctie kunnen een verlaagde dosis nodig hebben.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van een van de onderstaande bijwerkingen:

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers

- ernstige huiduitslag met of zonder blaren en koorts

Niet bekend: de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- zeer ernstige huidreacties, waaronder Steven-Johnson-syndroom en dermatitis exfoliativa (huidontsteking met huidschilfers)
Deze huidreacties zijn een levensbedreigende uitslag met koorts en blaren en kunnen het slijmvlies van de mond en geslachtsorganen aantasten.
- ernstige allergische reacties, waaronder ernstige allergische shockreactie met kenmerken zoals jeukende uitslag, zwelling van de keel en tong, ademhalingsproblemen, duizeligheid en braken

Andere bijwerkingen kunnen zich voordoen in de volgende frequenties:

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- laag aantal neutrofielen (een bepaald type witte bloedcel)
- bloedtesten die verhoogde concentraties lactaatdehydrogenase laten zien
- misselijkheid, braken

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- verminderde eetlust
- bloedtesten die verhoogde concentraties albumine, glucose of lactaatdehydrogenase laten zien
- bloedtesten die verhoogde concentraties chloride, kalium, natrium, urinezuur, totaal eiwit, gammaglutamyltransferase, creatinefosfokinase, ureum of creatinine laten zien
- slapeloosheid
- verminderde tastzin of verdoofd gevoel
- abnormale gewaarwordingen, zoals prikkend gevoel, tintelingen en jeuk
- wazig zien
- verlengde tijd van de activiteit van de hartkamer, gemeten in het ECG
- pijn in de bovenbuik, buikklachten
- ontsteking van het maagslijmvlies
- huidontsteking, eczeem, uitslag, netelroos
- gewrichtspijn
- urobiline aanwezig in de urine
- verhoogde concentratie urineketonlichaam
- pijn op de borst, vermoeidheid

Niet bekend: de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- abnormaal gedrag, delirium
- leveraandoening
- bloedtest die verhoogde concentraties alanineaminotransferase, aspartaataminotransferase laat zien
- acuut nierletsel, verminderde nierfunctie

Jongeren en kinderen vanaf 2 jaar

De bijwerkingen waren vergelijkbaar met die bij volwassenen, maar omvatten ook:

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- uitslag op de injectieplaats
- koorts
- rood trommelvlies
- rusteloosheid
- jeuk

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Na verdunning de bereide Alpivab-oplossing onmiddellijk toedienen of maximaal 24 uur in de koelkast bewaren (2 °C - 8 °C)

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is peramivir.
Elke injectieflacon van 20 ml bevat 200 mg peramivir. 1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 10 mg peramivir (watervrije base).
- De andere stoffen in dit middel zijn water voor injecties, zoutzuur (voor pH-aanpassing), natriumhydroxide (voor pH-aanpassing).

Hoe ziet Alpivab eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Alpivab is een helder, kleurloos, steriel concentraat voor oplossing voor infusie. Het wordt geleverd in een injectieflacon van helder glas met een gecoate rubberen stop, aluminium verzegeling en flip-off dop.

Elke kartonnen doos bevat 3 injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Gebruik een aseptische techniek tijdens de bereiding van Alpivab om microbiële besmetting te voorkomen. De oplossing bevat geen conserveringsmiddel of antibacterieel middel. Alpivab niet mengen of via infusie toedienen samen met andere geneesmiddelen die in een ader worden toegediend.

Volg de onderstaande stappen in de opgegeven volgorde om een verdunde oplossing van Alpivab te bereiden:

1. Controleer de verzegeling van elke injectieflacon. Niet gebruiken als de verzegelingsopening is verbroken of ontbreekt.
2. Inspecteer het Alpivab-concentraat. Het moet kleurloos zijn en mag geen zwevende deeltjes bevatten.
3. Als een patiënt 600 mg peramivir krijgt, is het benodigde volume Alpivab-concentraat 60 ml (3 injectieflacons met elk 20 ml). In het geval van een peramivirdosis van 300 mg is 30 ml (1½ injectieflacon) Alpivab-concentraat nodig en voor een dosis van 200 mg slechts 20 ml (1 injectieflacon). Voor passende dosisaanpassingen bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg kunnen delen van een injectieflacon nodig zijn.
4. Voeg het afgemeten volume Alpivab-concentraat toe in de infusiehouder.
5. Verdun de benodigde dosis Alpivab-concentraat in 0,9%- (9 mg/ml) of 0,45%- (4,5 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie, 5%-dextroseoplossing of ringerlactaatoplossing tot een volume van 100 ml.
6. Dien de verdunde oplossing via intraveneuze infusie in 15 tot 30 minuten toe.
7. Na bereiding van een verdunde Alpivab-oplossing deze onmiddellijk toedienen of in de koelkast bewaren (2 °C tot 8 °C) gedurende maximaal 24 uur. Indien gekoeld bewaard, de verdunde Alpivab-oplossing op kamertemperatuur laten komen en dan onmiddellijk toedienen.
8. Ongebruikte verdunde Alpivab-oplossing na 24 uur verwijderen.

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.