

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alpivab 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med 20 ml konsentrat inneholder 200 mg peramivir.
1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg peramivir (vannfri base).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml konsentrat inneholder 0,154 millimol (mmol) natrium, som er 3,54 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Alpivab er indisert for behandling av ukomplisert influensa hos voksne og barn fra 2 år (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Alpivab skal administreres som en intravenøs enkeltdose innen 48 timer etter at influensasymptomer inntreffer.

Den anbefalte intravenøse enkeltdosen med peramivir avhenger av alder og kroppsvekt, som vist i tabell 1.

Tabell 1: Peramivir-dose basert på alder og kroppsvekt

| Alder og kroppsvekt | Anbefalt enkeltdose |
|------------------------------------|---------------------|
| Barn fra 2 år og <50 kg | 12 mg/kg |
| Barn fra 2 år og ≥50 kg kroppsvekt | 600 mg |
| Voksne og ungdom (13 år og eldre) | 600 mg |

Eldre

Ingen dosejustering trengs basert på alder (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosen skal reduseres for voksne og ungdom (13 år og eldre) med absolutt glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) under 50 ml/min som vist i tabell 2 (se pkt. 4.4 og 5.2).

Tabell 2: Peramivir-dose for voksne og ungdom (fra 13 år og 50 kg) basert på absolutt GFR

| Absolutt glomerulær filtrasjonshastighet (GFR)* | Anbefalt enkeltdose |
|--|----------------------------|
| ≥50 | 600 mg |
| 30 til 49 | 300 mg |
| 10 til 29 | 200 mg |

*Absolutt GFR ikke justert for kroppsoverflate

Hos voksne og ungdom (fra 13 år og 50 kg) med kronisk nedsatt nyrefunksjon, som får hemodialyse, skal peramivir administreres etter dialyse med en dose som er justert for nyrefunksjon (tabell 2).

Det er utilstrekkelige kliniske data tilgjengelig for barn og ungdom under 13 år eller med kroppsvekt under 50 kg med nedsatt nyrefunksjon, til å kunne gi noen doseanbefaling.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering trengs hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av peramivir hos barn under 2 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Alpivab administreres via intravenøs infusjon i løpet av 15 til 30 minutter.

Før instruksjoner vedrørende fortyning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner

Anafylaktiske reaksjoner og alvorlige hudreaksjoner (inkludert erytema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom) har vært rapportert med peramivir (se pkt. 4.8). Hvis det oppstår en overfølsomhetsreaksjon under infusjon med peramivir, må infusjonen stoppes umiddelbart og egnet behandling iverksettes.

Nevropsykiatriske hendelser

Delirium, hallusinasjoner og unormal atferd har vært rapportert hos influensapasienter som fikk peramivir. Disse hendelsene ble rapportert primært hos pediatriske pasienter, og oppsto ofte brått og opphørte brått. Peramivirs rolle i disse hendelsene har ikke blitt fastslått. Pasienter med influensa skal overvåkes tett med tanke på tegn til unormal atferd.

Nedsatt nyrefunksjon

Akutt nyresvikt, nyresvikt, prerenal nyresvikt, nyresykdom, anuri, nefritt og økt kreatinin i blodet har vært rapportert hos influensapasienter som fikk peramivir. De fleste av disse tilfellene oppsto hos eldre

pasienter med komorbiditeter og flere samtidige legemidler. Peramivirs rolle i disse hendelsene har ikke blitt fastslått. Pasienter med influensa og eksisterende sykdommer skal overvåkes tett med tanke på nyrefunksjon.

Begrensninger i de kliniske dataene

Effekten av peramivir som enkeltdosebehandling for ukomplisert influensa ble dokumentert i en enkelt placebokontrollert studie utført hos 300 voksne pasienter i Japan under influensasessongen 2007/2008. Den anbefalte 600 mg intravenøse enkeltdosen førte at mediantid til symptomlindring ble forkortet med 21 timer (se pkt. 5.1).

Tilgjengelige data støtter ikke en konklusjon om at peramivir er effektiv hos pasienter med influensa B eller hos pasienter med komplisert influensa.

Resistens overfor peramivir

Influensa A/H1N1-virus som inneholder H275Y-mutasjonen, har redusert følsomhet for peramivir og oseltamivir. I en klinisk studie kunne ingen statistisk signifikant fordel dokumenteres for peramivir over placebo hos pasienter infisert med A/H1N1-virus som inneholdt H275Y-mutasjonen. Tilgjengelig informasjon om følsomhet overfor influensalegemidler skal tas i betraktning når det avgjøres om peramivir skal brukes (se pkt. 5.1).

Risiko for bakterieinfeksjoner

Det er ingen bevis for effekt av peramivir mot sykdommer forårsaket av andre agens enn influensavirus. Alvorlige bakterieinfeksjoner kan begynne med influensalignende symptomer, eller kan oppstå samtidig med eller som komplikasjoner under influensaforløpet. Peramivir har ikke vist seg å forebygge slike komplikasjoner.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 212,4 mg natrium per 3 hetteglass, tilsvarende 10,6 % av World Health Organizations (WHO) anbefalte daglige maksimumsinntak på 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Potensialet for interaksjoner av peramivir med andre legemidler er lavt, basert på den kjente eliminasjonsveien til peramivir.

Det anbefales ikke å bruke levende attenuerte influensavaksiner før 48 timer etter administrering av Alpivab på grunn av en teoretisk risiko for at peramivir kan redusere vaksinens immunogenisitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av peramivir hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av peramivir under graviditet.

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av peramivir/metabolitter i melk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spebarn kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med peramivir skal avsluttes / avstås fra.

Fertilitet

Ingen data er tilgjengelig på effekten av peramivir på fertilitet hos mennesker. Peramivir hadde ingen effekt på paring eller fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Peramivir har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Den viktigste alvorlige bivirkningen forbundet med peramivir hos pasienter, er anafylakse og hudreaksjoner, inkludert erytema multiforme og Stevens-Johnsons syndrom. Blant 467 voksne forsøkspersoner med ukomplisert influensa, som fikk en intravenøs enkeltdose med peramivir 600 mg i kliniske studier, var den vanligst observerte bivirkningen redusert nøytrofilitall (3,2 %) og kvalme (2,4 %).

Tabell over bivirkninger

Hyppigheten er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 3: Bivirkninger i studier som undersøkte peramivir for behandling av ukomplisert influensa hos voksne

| Organklasser | Bivirkninger etter frekvens* | | | |
|--|------------------------------|----------------|---------|---|
| | Vanlige | Mindre vanlige | Sjeldne | Ikke kjent |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | redusert nøytrofilitall | | | |
| Forstyrrelser i immunsystemet | | | | anafylaktisk reaksjon*, anafylaktisk sjokk* |

| Organklassesystem | Bivirkninger etter frekvens* | | | |
|--|----------------------------------|--|--------------------|--|
| | Vanlige | Mindre vanlige | Sjeldne | Ikke kjent |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | økt laktatdehydrogenase i blodet | nedsatt appetitt, redusert albumin i blodet, økt klorid i blodet, redusert glukose i blodet, redusert laktatdehydrogenase i blodet, økt kalium i blodet, økt natrium i blodet, økt urinsyre i blodet, økt totalt protein | | |
| Psykiatriske lidelser | | søvnløshet | | unormal atferd*, delirium* |
| Nevrologiske sykdommer | | hypoestesi, parestesi | | |
| Øyesykdommer | | uklart syn | | |
| Hjertesykdommer | | forlenget QT-elektrokardiogram | | |
| Gastrointestinale sykdommer | kvalme, oppkast | abdominal smerte øvre, abdominalt ubehag, gastritt | | |
| Sykdommer i lever og galleveier | | økt gamma-glutamyltransferase | | leversykdom*, økt alanin-aminotransferase*, økt aspartat-aminotransferase* |
| Hud- og underhudssykdommer | | dermatitt, legemiddelerupsjon, eksem, urtikaria | erytema multiforme | eksfoliativ dermatitt*, Stevens-Johnsons syndrom* |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | | artralgi, økt kreatinfosfokinase i blod | | |
| Sykdommer i nyre og urinveier | | økt urea i blod, blod i urinen, urobilin i urinen, økt kreatinin i blod, økte urinketonstoffer | | akutt nyreskade*, nedsatt nyrefunksjon* |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | | ubehag i brystet, tretthet | | |

*Disse hendelsene rapportert fra bruk etter autorisasjon, oppsto med annen dosering og doseringsplan enn beskrevet i preparatomtalen.

Pediatri

Hos pediatrike forsøkspersoner (alder 2 til 17 år) med ukomplisert influensa, som deltok i en klinisk studie, var sikkerhetsprofilen til peramivir lik den som ble rapportert hos voksne. Vanlige bivirkninger som ikke ble rapportert hos voksne, var utslett på injeksjonsstedet, pyreksi, hyperemi i tympanisk

membran, psykomotorisk hyperaktivitet og pruritt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med akutt overdosering med peramivir hos mennesker. Behandling av en overdose skal bestå av generelle støttende tiltak, inkludert overvåking av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status.

Peramivir skilles ut via nyrene og kan fjernes med hemodialyse. Det er ingen spesielle motgifter for å behandle en overdose av dette legemidlet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler for systemisk bruk, neuraminidasehemmere
ATC-kode: J05AH03

Virkningsmekanisme

Peramivir er en hemmer av influensavirus-neuraminidase, et enzym som frigjør virale partikler fra plasmamembranen i infiserte celler, og er også viktig for viral inntrenging i uinfiserte celler, noe som gir ytterligere spredning av infeksjøs virus i kroppen.

In vitro-aktivitet

Neuraminidasehemming oppsto ved svært lave konsentrasjoner av peramivir *in vitro*, med median hemmende konsentrasjon 50 % (IC₅₀) verdier på 0,13 nanomolar (nM) til 0,99 nM mot influensa A- og B-stammer.

Resistens

I en klinisk studie der 245 forsøkspersoner ble infisert ved baseline med influensa A/H1N1 som inneholdt H275Y-mutasjonen, var de mediane baseline IC₅₀-verdiene for peramivir, oseltamivir og zanamivir henholdsvis 51,0 nM, 487,6 nM og 0,95 nM.

I kliniske studier var H275Y den eneste resistensassosierte behandlingsrelaterte mutasjonen i neuraminidasegenet som oppsto i virus hentet fra mer enn én forsøksperson behandlet med peramivir (hos 9 av 481 [1,9 %] og infisert med A/H1N1-influensaviruset).

Kryssresistens

H275Y-substitusjonen er forbundet med redusert følsomhet for peramivir og oseltamivir. Kryssresistens mellom peramivir og oseltamivir eller zanamivir kan også oppstå.

Kliniske studier

Ukomplisert influensa hos voksne

En randomisert, multisenter, dobbeltblindet studie utført i Japan, evaluerte en intravenøs enkeltadministrasjon av peramivir 300 mg eller 600 mg, eller placebo administrert i løpet av 30 minutter til forsøkspersoner i alderen 20 til 64 år med ukomplisert influensa. Forsøkspersonene var

kvalifisert hvis de hadde feber over 38 °C og en positiv antigen-hurtigtest for influensavirus, ledsaget av minst to av følgende symptomer: hoste, nesesyntomer, sår hals, myalgi, frysninger/svettedokter, uvelhet, tretthet eller hodepine.

Studiebehandlingen ble startet innen 48 timer etter at symptomene oppsto. Forsøkspersonene som deltok i studien, måtte selv vurdere influensasymptomene som «ingen», «milde», «moderate» eller «alvorlige» to ganger daglig. Det primære endepunktet, tid til symptomlindring, var definert som antall timer fra oppstart av studielegemidlet til begynnelsen av 24-timersperioden der alle de syv influensasymptomene (hoste, sår hals, tett nese, hodepine, feber, myalgi og tretthet) enten var fraværende eller ikke var på et høyere nivå enn mild i minst 21,5 timer.

Intent to treat-influensapopulasjonen (ITTI) inkluderte 296 forsøkspersoner med influensa bekreftet ved polymerase-kjedereaksjon (PCR). Blant de 97 forsøkspersonene som deltok i gruppen med peramivirdose på 600 mg, ble 99 % infisert med influensa A-virus (undertyper H1 og H3; henholdsvis 71 % og 26 %) og 1 % med influensa B-virus. Ved registrering hadde 85 % av de 296 forsøkspersonene en skår for sammensatte influensasymptomer på <15. Gjennomsnittlig kroppstemperatur ved registrering var 38,6 °C (aksillær). Viktigste effektresultater er presentert i tabell 4.

Tabell 4: Viktigste effektresultater fra studie 0722T0621 (ITTI-populasjon)

| | Peramivir 600 mg n=97 | Placebo n=100 |
|---|---------------------------------|-------------------------|
| Tid til symptomlindring median (timer) (95 % KI) | 59,9 (54,4; 68,1) | 81,8 (68,0; 101,5) |
| Tid til gjenoppretting av normal kroppstemperatur median (timer) (95 % KI) | 40,2 (35,9; 31,9) | 42,4 (32,9; 46,5) |

KI = Konfidensintervall

Ukomplisert influensa hos pediatriske forsøkspersoner i alderen 2–17 år

Sikkerheten til peramivir ble evaluert i en randomisert, aktivt kontrollert studie av 110 forsøkspersoner med ukkomplisert influensa, og som fikk åpen behandling med en enkeltdose med peramivir (600 mg for forsøkspersoner i alderen 13 til 17 år og 12 mg/kg opp til maksimal dose på 600 mg hos forsøkspersoner i alderen 2 til 12 år), eller oral oseltamivir administrert to ganger daglig i 5 dager. ITTI-populasjonen inkluderte 84 forsøkspersoner med influensa bekreftet med PCR. Blant de 93 forsøkspersonene som ble behandlet med peramivir var 43 % infisert med influensa A-virus (undertyper H1 og H3; henholdsvis 54 % og 46 %) og 27 % med influensa B-virus. Randomisering var 4:1 for peramivir og oseltamivir. Behandling ble gitt eller påbegynt innen 48 timer etter at influensasymptomene oppsto. Effekt (tid til opphør av feber, tid til opphør av influensasymptomer, virusutskillelse, virusfølsomhet) var et sekundært endepunkt.

Forsøkspersoner som fikk peramivir, opplevde en median tid til lindring av de kombinerte influensasymptomene på 79,0, og median tid til gjenoppretting av normal kroppstemperatur (under 37 °C) var ca. 40,0 timer.

Eldre pasienter

Kliniske studier der intravenøse enkeltdoser med peramivir ble administrert til pasienter med ukkomplisert influensa, inkluderte få forsøkspersoner i alderen 65 år og eldre (n=10).

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Alpivab i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen for behandling av influensa (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

De farmakokinetiske parametrene etter intravenøs (i.v.) administrering av peramivir (0,17 til 2 ganger den anbefalte dosen) viste et lineært forhold mellom dose og eksponeringsparametere (maksimums serumkonsentrasjon [C_{\max}] og areal under kurven [AUC]). Etter intravenøs administrering av en enkeltdose peramivir 600 mg i løpet av 30 minutter, ble C_{\max} nådd på slutten av infusjonen.

Distribusjon

In vitro-binding av peramivir til humane plasmaproteiner er mindre enn 30 %.

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse var det sentrale distribusjonsvolumet 12,56 l.

Biotransformasjon

Peramivir metaboliseres ikke i betydelig grad hos mennesker.

Eliminasjon

Halveringstiden til peramivir etter i.v.-administrering av 600 mg som en enkeltdose til friske forsøkspersoner er ca. 20 timer. Den viktigste eliminasjonsveien for peramivir er via nyrene. Renalclearance av uendret peramivir utgjør ca. 90 % av total clearance.

Spesielle populasjoner

Rase

Ved simulering av en enkeltdose på 600 mg var den predikerte AUC hos asiater (AUC_{0-24} 88 800 ng•t/ml) noe høyere enn hos ikke-asiater (AUC_{0-24} 77 200 ng•t/ml).

Kjønn

Farmakokinetikken til peramivir etter en 600 mg intramuskulær (i.m.) injeksjon var lik hos menn og kvinner med $AUC_{0-\infty}$ på henholdsvis 76 600 ng•t/ml og 101 000 ng•t/ml, og C_{\max} på henholdsvis 27 760 ng/ml og 34 710 ng/ml.

Pediatri

Farmakokinetikken til peramivir er evaluert i en studie med pediatriske forsøkspersoner i alderen 2 til 17 år med ukomplisert influensa. Den farmakokinetiske prøvetakingen i denne studien var begrenset til ca. 3 timer etter administrering av peramivir. Farmakokinetikken til peramivir hos forsøkspersoner i alderen 2 til 17 år (administrert 12 mg/kg eller 600 mg i henhold til alder og kroppsvekt) og hos friske voksne (administrert 600 mg) var lik (tabell 5).

Tabell 5: Farmakokinetiske parametere hos pediatrike forsøkspersoner

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

SD = Standardavvik; CV = Variasjonskoeffisient

Eldre

Farmakokinetikken til peramivir ble evaluert hos 20 eldre forsøkspersoner (>65 år) etter en intravenøs enkeltdose på 4 mg/kg peramivir. De eldre forsøkspersonene som deltok, var i alderen 65 til 79 år, med en gjennomsnittsalder på 70,1 år, med kreatininclearance (Cockcroft-Gault-beregning) CrCl_{eg} i området fra 82,8 ml/min til 197,9 ml/min. Farmakokinetikken hos eldre forsøkspersoner var lik den for ikke-eldre forsøkspersoner. Gjennomsnittlige toppkonsentrasjoner av peramivir var ca. 10 % høyere hos eldre forsøkspersoner etter administrering av en enkeltdose sammenlignet med unge voksne (henholdsvis 22 647 vs. 20 490 ng/ml). Eksponering (AUC₀₋₁₂) for peramivir etter en enkeltdose var ca. 33 % høyere hos eldre forsøkspersoner sammenlignet med unge voksne (henholdsvis 61 334 vs. 46 200 ng•t/ml).

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie av forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon og forsøkspersoner med normal nyrefunksjon, ble det administrert en intravenøs enkeltdose peramivir 2 mg/kg. Målinger av serumkreatinin ble brukt til å beregne kreatininclearance (Cockcroft-Gault-ligning). Gjennomsnittlig AUC_{0-∞} økte med 28 %, 312 % og 412 % hos forsøkspersoner med kreatininclearance på henholdsvis 50-79, 30-49 og 10-29 ml/min. Hemodialyse igangsatt 2 timer etter dosering reduserte systemisk eksponering for peramivir med 73 til 81 %.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til peramivir hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke studert. Det forventes ingen klinisk relevante endringer i farmakokinetikken til peramivir hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, basert på eliminasjonsveien til peramivir.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Peramivir var ikke teratogent i studier av embryo-føtal utvikling hos rotter og kaniner, og hadde ingen effekt på paring eller fertilitet hos rotter opptil 600 mg/kg/dag, der eksponeringene var ca. 8 ganger den hos mennesker ved den klinisk anbefalte dosen. I en studie av embryo-føtal utvikling hos rotter, der moren fikk kontinuerlige infusjoner av peramivir fra dag 6-17 av gestasjon med doser på 50, 400 eller 1000 mg/kg/dag, ble det imidlertid observert doserelaterte økninger i forekomsten av reduksjon av nyrepapillene og dilatasjon av ureter. Den teratologiske betydningen av disse funnene er uklar.

Karsinogenitetsstudier med intravenøs injeksjon av peramivir ble ikke utført.

Peramivir var ikke mutagent eller klastogent i et batteri av *in vitro*- og *in vivo*-analyser.

Akutt nyrenekrose ble sett hos kaniner ved doser på ≥ 200 mg/kg med et tydelig nivå med ingen observerte bivirkninger (NOAEL) fastsatt i flere studer på 100 mg/kg/dag.

To ukers orale toksisitetsstudier ble utført på unge rotter og kaniner, og en fire ukers i.v.-toksisitetsstudie ble utført på unge rotter. Generelt ble det observert nefrotoksisitet hos kaniner, ingen uventet toksisitet ble observert, og ingen annen målorgantoksisitet ble identifisert hos unge dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Vann til injeksjoner
Natriumhydroksid (for pH-justering)
Saltsyre (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

5 år

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er dokumentert for 72 timer ved 5 °C og 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal det fortyndede produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.
Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass (type I) i klart glass med en propp i belagt bromobutylgummi, forsegling i aluminium og vippelukk.

Pakningsstørrelse med 3 engangshetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Det skal brukes aseptisk teknikk ved klargjøring av Alpivab, for å forebygge utilsiktet mikrobiell kontaminering.

Følgende trinn skal utføres for å klargjøre en fortynnet oppløsning av peramivir:

- Kontroller forseglingen på hvert av hetteglassene. Må ikke brukes hvis forseglingen er brutt eller mangler.
- Undersøk peramivir-konsentratet 10 mg/ml visuelt. Det skal være fargeløst og uten partikler.
- Hvis en pasient får 600 mg peramivir, er det påkrevde volumet med peramivir-konsentrat 60 ml (3 hetteglass med 20 ml hver). Ved en dose på 300 mg peramivir trengs det 30 ml (1½ hetteglass) med peramivir-konsentrat, og for en dose på 200 mg trengs det bare 20 ml (1 hetteglass). Brøkdeler av et hetteglass kan være nødvendig for riktig dosejustering hos barn med en kroppsvekt på under 50 kg.
- Tilsett det oppmålte volumet med peramivir-konsentrat i infusjonsbeholderen.
- Fortynn den påkrevde dosen med peramivir-konsentrat i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) oppløsning for infusjon, 5 % glukose eller Ringer-laktatoppløsning i et volum på 100 ml.
- Administrer den fortynnete oppløsning via intravenøs infusjon i 15 til 30 minutter.
- Når en fortynnet peramivir-oppløsning er klargjort, skal den administreres umiddelbart eller oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C) i opptil 24 timer. Hvis peramivir-oppløsningen har vært oppbevart i kjøleskap, skal den nå romtemperatur og deretter administreres umiddelbart.
- Kasser eventuelt ubrukt peramivir-oppløsning etter 24 timer.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1269/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

13/04/2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSSTILLATELSEN
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Utgått markedsføringstillatelse

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road
Speke
Liverpool
L24 9GR
STORBRITANNIA

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alpivab 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
peramivir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml konsentrat inneholder 10 mg peramivir (vannfri base).
Hvert hetteglass med 20 ml inneholder 200 mg peramivir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid
Vann til injeksjoner
Natriumhydroksid (for pH-justering)
Saltsyre (for pH-justering)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
3 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter fortykning

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

--

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

10. EVENTUELLE SPESEILLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1269/001

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:

NN:

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alpivab 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
peramivir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml konsentrat inneholder 10 mg peramivir (vannfri base).
Hvert hetteglass med 20 ml inneholder 200 mg peramivir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid
Vann til injeksjoner
Natriumhydroksid (for pH-justering)
Saltsyre (for pH-justering)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter fortynning

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

--

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1269/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR LUTLEVERING

--

15. BRUKSANVISNING

--

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Alpivab 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning peramivir

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Alpivab er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis Alpivab
3. Hvordan Alpivab gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Alpivab
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Alpivab er og hva det brukes mot

Alpivab inneholder virkestoffet peramivir som tilhører en gruppe legemidler som kalles neuraminidasehemmere. Disse legemidlene forhindrer at influensaviruset sprer seg inne i kroppen.

Alpivab brukes til å behandle voksne og barn i alderen fra 2 år med influensa som ikke er alvorlig nok til at sykehusinnleggelse er nødvendig.

2. Hva du må vite før du gis Alpivab

Du må ikke få Alpivab

- dersom du er allergisk overfor peramivir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du gis Alpivab dersom du har nedsatt nyrefunksjon. Legen din må kanskje justere dosen.

Fortell det til legen din umiddelbart hvis du opplever alvorlige hudreaksjoner eller allergiske reaksjoner etter at du har fått Alpivab. Symptomer kan inkludere hevelse i huden eller halsen, pustevansker, utslett med blærer eller hudavskalling. Se avsnitt 4.

Rådfør deg med lege umiddelbart hvis du opplever unormal atferd etter at du har fått Alpivab. Symptomer kan inkludere forvirring, vansker med å tenke eller hallusinasjoner. Se avsnitt 4.

Barn og ungdom

Alpivab anbefales ikke til barn under 2 år.

Andre legemidler og Alpivab

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Levende svekkede influensavaksiner bør ikke gis før 48 timer etter behandling med Alpivab. Dette er fordi Alpivab kan gjøre at disse vaksinene ikke fungerer godt nok.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege hvis du er gravid eller ammer. Legen vil fortelle deg om du kan få Alpivab under graviditet, eller om du må slutte å amme i en kort periode etter at du har fått Alpivab.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Alpivab påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Alpivab inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 212,4 mg natrium (hovedbestanddelen i koksalt/bordsalt) i hver dose som består av 3 hetteglass. Dette tilsvarer 10,6 % av det anbefalte daglige maksimumsinntaket av natrium for en voksen.

3. Hvordan Alpivab gis

Alpivab gis av helsepersonell som en enkeltdose innen 2 dager etter at influensasymptomene oppstår. Det fortynnes først, og gis deretter i en blodåre via infusjon (drypp), i løpet av 15 til 30 minutter.

- Voksne og ungdom (13 år og eldre) får 600 mg (3 Alpivab-hetteglass).
- Barn fra 2 år som veier 50 kg eller mer, får 600 mg (3 hetteglass).
- Barn fra 2 år som veier mindre enn 50 kg, får 12 mg per kg kroppsvekt.
- Det kan hende at pasienter med nedsatt nyrefunksjon trenger en redusert dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér lege umiddelbart hvis du merker noen av følgende bivirkninger:

Sjeldne, kan oppstå hos opptil 1 av 1000 personer

- alvorlig hudutslett med eller uten blemmer og feber

Ikke kjent, frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

- svært alvorlig hudutslett, inkludert Steven-Johnsons syndrom og eksfoliativ dermatitt
Disse hudreaksjonene er livstruende utslett med feber og blemmer, og kan påvirke slimhinnene i munnen og genitaliene.
- alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert alvorlige allergiske sjokkreaksjoner med tilstander som kløende utslett, hevelse i halsen og tungen, pustevansker, ørhet og oppkast

Andre bivirkninger oppstår med følgende frekvenser:

Vanlige, kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer

- lave nivåer av hvite blodceller av en type som kalles nøytrofile
- blodprøver som viser økte nivåer av laktatdehydrogenase
- kvalme, oppkast

Mindre vanlige, kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer

- nedsatt appetitt
- blodprøver som viser nedsatte nivåer av albumin, glukose, laktatdehydrogenase
- blodprøver som viser økte nivåer av klorid, kalium, natrium, urinsyre, totalt protein, gamma-glutamyltransferase, kreatinfosfokinase, urinstoff, kreatinin
- søvnløshet
- redusert følelse av berøring
- unormal følelse som prikking og kløe
- uklart syn
- forlenget QT-tid (forstyrrelse i hjertets elektriske system), målt med EKG
- øvre buksmerter, ubehag i buken
- betennelse i mageslimhinnen
- hudbetennelse, eksem, utslett, elveblest
- leddsmerte
- urobilin i urinen
- økte nivåer av ketonstoffer i urinen
- ubehag i brystet, tretthet

Ikke kjent, frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

- unormal atferd, delirium
- leversykdom
- blodprøver som viser økte nivåer av alaninaminotransferase, aspartataminotransferase
- akutt nyreskade, nedsatt nyrefunksjon

Barn og ungdom fra 2 år

Bivirkningene var lik som for voksne, men inkluderte også følgende:

Vanlige, kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer

- utslett på injeksjonsstedet
- feber
- rød trommehinne
- rastløshet
- kløe

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Alpivab

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Etter fortynning skal Alpivab-oppløsningen administreres umiddelbart eller oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C) i opptil 24 timer.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Alpivab

- Virkestoffet er peramivir.
Hvert hetteglass med 20 ml inneholder 200 mg peramivir. 1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg peramivir (vannfri base).
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, vann for injeksjoner, saltsyre (for pH-justering), natriumhydroksid (for pH-justering).

Hvordan Alpivab ser ut og innholdet i pakningen

Alpivab er et klart, fargeløst, sterilt konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Det leveres i et klart hetteglass med en belagt gummiplugg, forsegling i aluminium og vippelekk.

Hver eske inneholder 3 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Bruk aseptisk teknikk ved klargjøring av Alpivab, for å forebygge mikrobiell kontaminering. Oppløsningen inneholder ingen konserveringsmidler eller antibakterielle midler. Ikke bland Alpivab med eller infunder det i venen sammen med andre legemidler.

Følg trinnene nedenfor for å klargjøre en fortynnet oppløsning av Alpivab:

1. Kontroller forseglingen på hvert av hetteglassene. Må ikke brukes hvis forseglingen er brutt eller mangler.
2. Undersøk Alpivab-konsentratet. Det skal være fargeløst og uten partikler.
3. Hvis en pasient får 600 mg peramivir, er det påkrevde volumet med Alpivab-konsentrat 60 ml

(3 hetteglass med 20 ml hver). Ved en dose på 300 mg peramivir trengs det 30 ml (1½ hetteglass) med Alpivab-konsentrat, og for en dose på 200 mg trengs det bare 20 ml (1 hetteglass). Brøkdeler av et hetteglass kan være nødvendig for riktig dosejustering hos barn med en kroppsvekt på under 50 kg.

4. Tilsett det oppmålte volumet med Alpivab-konsentrat i infusjonsbeholderen.
5. Fortynn den påkrevde dosen med Alpivab-konsentrat i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) oppløsning for infusjon, 5 % glukose eller Ringer-laktatoppløsning i et volum på 100 ml.
6. Administrer den fortynnede oppløsning via intravenøs infusjon i 15 til 30 minutter.
7. Når en fortynnet Alpivab-oppløsning er klargjort, skal den administreres umiddelbart eller oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C) i opptil 24 timer. Hvis Alpivab-oppløsningen har vært oppbevart i kjøleskap, skal den nå romtemperatur og deretter administreres umiddelbart.
8. Kasser eventuelt ubrukt Alpivab-oppløsning etter 24 timer.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Utgått markedsføringstillatelse