BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alpivab 200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 20 ml injektionsflaska med koncentrat innehåller 200 mg peramivir.
1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg peramivir (vattenfri bas).

Hjälpämnen med känd effekt

1 ml koncentrat innehåller 0,154 millimol (mmol) natrium, vilket är 3,54 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alpivab är avsett för behandling av okomplicerad influensa hos vuxna och barn från 2 års ålder (se avsnitten 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Alpivab ska ges som en intravenös enkeldos inom 48 timmar efter det att influensasymtomen först har uppträtt.

Rekommenderad intravenös enkeldos med peramivir beror på åldern och kroppsvikten såsom visas i tabell 1.

Tabell 1: Peramivirdos baserat på ålder och kroppsvikt

Ålder och kroppsvikt	Rekommenderad enkeldos
Barn från 2 års ålder och < 50 kg	12 mg/kg
Barn från 2 års ålder och ≥ 50 kg kroppsvikt	600 mg
Vuxna och ungdomar (13 år eller äldre)	600 mg

Äldre
Ingen dosjustering är nödvändig på grund av ålder (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Nedsatt njurfunktion
Dosen ska reduceras för vuxna och ungdomar (13 år eller äldre) med absolut glomerulär filtrationshastighet (GFR) under 50 ml/min såsom visas i tabell 2 (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Tabell 2: Peramivirdos för vuxna och ungdomar (från 13 år och 50 kg) baserat på absolut GFR

Absolut glomerulär filtrationshastighet (GFR)*	Rekommenderad enkeldos
≥50	600 mg
30 till 49	300 mg
10 till 29	200 mg

*Absolut GFR utan justering för kroppsyta

Vuxna och ungdomar (från 13 år och 50 kg) med kronisk njurfunktionsnedsättning som underhållsbehandlas med hemodialys bör få peramivir efter dialysen vid en dos som justeras för njurfunktionen (tabell 2).

Det finns inte tillräckligt med kliniska uppgifter för barn och ungdomar under 13 år eller har en kroppsvikt under 50 kg med nedsatt njurfunktion för att möjliggöra en doseringsrekommendation.

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för peramivir för barn under 2 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Alpivab ges via intravenös infusion under 15 till 30 minuter.
Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga överkänslighetsreaktioner

Anafylaktiska reaktioner och allvarliga hudreaktioner (inräknat erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolys och Stevens-Johnsons syndrom) har rapporterats med peramivir (se avsnitt 4.8). Om någon överkänslighetsreaktion inträffar under infusion med peramivir måste infusionen omedelbart avbrytas och lämplig behandling sättas in.

Neuropsykiatriska händelser

Delirium, hallucinationer och onormalt beteende har rapporterats hos patienter med influensa som får peramivir. Dessa händelser rapporterades främst bland pediatriska patienter och hade ofta en abrupt början och försvann snabbt. Peramivirs bidrag till dessa händelser har inte fastställts. Patienter med influensa bör noga övervakas avseende tecken på onormalt beteende.

Nedsatt njurfunktion

Akut njursvikt, njursvikt, pre-renal svikt, njurpåverkan, anuri, nefrit och förhöjda nivåer av kreatinin i blodet har rapporterats hos patienter med influensa som får peramivir. De flesta av fallen inträffade

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

hos äldre patienter med komorbiditeter och ett flertal samtidigt använda läkemedel. Peramivirs bidrag till dessa händelser har inte fastställts. Patienter med influensa och redan befintliga sjukdomar bör noga övervakas avseende njurfunktion.

De kliniska uppgifternas begränsningar

Peramivirs effekt som enkeldosbehandling för okomplicerad influensa påvisades i en placebokontrollerad enkelstudie på 300 vuxna patienter som utfördes i Japan under influensasäsongen 2007/2008. Den rekommenderade intravenösa enkeldosen på 600 mg resulterade i en förkortning av mediantiden till symtomlindring med 21 timmar (se avsnitt 5.1).

Tillgängliga data ger inte något stöd för att peramivir skulle vara effektivt hos patienter med influensa B eller hos patienter med komplicerad influensa.

Resistens mot peramivir

Influensa A/H1N1-virus som innehåller H275Y-mutationen har minskad känslighet för peramivir och oseltamivir. I en klinisk prövning kunde ingen statistiskt signifikant klinisk nytta påvisas för peramivir jämfört med placebo hos patienter som var infekterade med A/H1N1-virus som innehöll H275Y-mutationen. Tillgänglig information om känslighet för influensaläkemedel bör beaktas när beslut tas om peramivir ska användas (se avsnitt 5.1).

Risk för bakterieinfektioner

Det finns inga belägg för peramivirs effekt vid någon sjukdom orsakad av andra agens än influensavirus. Allvarliga bakterieinfektioner kan börja med influensaliknande symtom eller kan samexistera med eller inträffa som komplikationer under influensan. Peramivir har inte visat sig förhindra sådana komplikationer.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 212,4 mg natrium per 3 injektionsflaskor, vilket motsvarar 10,6 procent av Världshälsoorganisationens (WHO) högsta rekommenderade dagliga intag om 2 g natrium för vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Potentialen för interaktioner av peramivir med andra läkemedel är låg, baserat på den kända elimineringsvägen för peramivir.

Användning av levande försvagade influensavacciner rekommenderas först 48 timmar efter administrering av Alpivab på grund av en teoretisk risk att peramivir kan minska vaccinets immunogenicitet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller en begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av peramivir i gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av peramivir under graviditeten.

Amning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från djur har visat utsöndring av peramivir i bröstmjölk (se avsnitt 5.3).

En risk för nyfödda barn/spädbarn kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om amningen ska avbrytas eller om behandlingen med peramivir ska avbrytas/avstås från, samtidigt som amningens nytta för barnet ska vägas mot behandlingens nytta för modern.

Fertilitet

Det finns inga data från människor om effekten av peramivir på fertiliteten. Peramivir hade inga effekter på parning eller fertilitet i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Peramivir har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De viktigaste allvarliga biverkningarna som förknippas med peramivir hos patienter är anafylaxi och hudreaktioner, inräknat erythema multiforme och Stevens-Johnsons syndrom.
Bland 467 vuxna patienter med okomplicerad influensa som fick en intravenös enkeldos av peramivir 600 mg i kliniska prövningar var de vanligast observerade biverkningarna minskat antal neutrofiler (3,2 procent) och illamående (2,4 procent).

Tabell över biverkningar

Frekvenserna är definierade enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), och mycket sällsynta (< 1/10 000).

Tabell 3: Biverkningar i studier som undersökte peramivir vid behandling av okomplicerad influensa hos vuxna

Organsystemklass (SOC)	Biverkning efter frekvens*			
	Vanliga	**Mindre vanliga**	**Sällsynta**	**Ingen känd frekvens**
Blodet och lymfsystemet	minskat antal neutrofiler			
Immunsystemet				anafylaktisk reaktion*, anafylaktisk chock*

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Organsystemklass (SOC)	Biverkning efter frekvens*			
	Vanliga	**Mindre vanliga**	**Sällsynta**	**Ingen känd frekvens**
Metabolism och nutrition	förhöjt laktathydrogenas i blodet	nedsatt aptit, sänkt albumin i blodet, förhöjda kloridnivåer i blodet, sänkt blodsocker, sänkt laktatdehydrogenas i blodet, förhöjt blodkalium, förhöjt blodnatrium, förhöjd urinsyra i blodet, ökning av totalprotein		
Psykiska störningar		sömnlöshet		onormalt beteende*, delirium*
Centrala och perifera nervsystemet		hypoestesi, parestesi		
Ögon		dimsyn		
Hjärtat		EKG med QT-förlängning		
Mag-tarmkanalen	illamående, kräkningar	övre buksmärta, bukbesvär, gastrit		
Lever och gallvägar		stegrat gammaglutamyltransferas		leverpåverkan*, förhöjt alaninaminotransferas*, förhöjt aspartataminotransferas*
Hud och subkutan vävnad		dermatit, läkemedelsutslag, eksem, urtikaria	erythema multiforme	exfoliativ dermatit*, Stevens-Johnsons syndrom*
Muskuloskeletala systemet och bindväv		artralgi, förhöjt kreatinfosfokinas i blodet		
Njurar och urinvägar		förhöjda ureanivåer i blodet, blod i urinen, urobilin i urinen, förhöjt kreatinin i blodet, förhöjda ketonkroppar i urinen		akut njurskada*, nedsatt njurfunktion*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		obehag över bröstet, utmattning		

*Dessa händelser som rapporterades från användning efter godkännande för försäljning inträffade vid annan dos och doseringsföreskrift än vad som anges i produktresumén.

Pediatrik

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Hos pediatriska patienter (2 till 17 år) med okomplicerad influensa som ingick i en klinisk prövning var säkerhetsprofilen för peramivir likartad med vad som rapporterats hos vuxna. Vanliga biverkningar som inte rapporterades hos vuxna var utslag på injektionsstället, pyrexi, hyperemi i trumhinnan, psykomotorisk hyperaktivitet och klåda.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns ingen erfarenhet av akut överdos med peramivir hos människa. I behandlingen av en överdos ska ingå allmänna stödjande åtgärder, inräknat övervakning av vitalparametrar och observation av patientens kliniska status.

Peramivir elimineras genom renal utsöndring och kan avlägsnas genom hemodialys. Det finns inget specifikt motgift för att behandla en överdos av detta läkemedel.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antivirala medel för systemisk bruk, neuraminidashämmare ATC-kod: J05AH03

Verkningsmekanism

Peramivir är en hämmare av neuraminidas i influensavirus, ett enzym som avger viruspartiklar från plasmamembranet hos infekterade celler och därför är viktigt för virusinträde i oinfekterade celler, som leder till vidare spridning av infektiösa virus i kroppen.

In vitro-aktivitet

Neuraminidashämning skedde vid mycket låga koncentrationer av peramivir *in vitro*, med IC_{50}-värden (”median inhibitory concentration 50 %”) på 0,13 nanomolar (nM) till 0,99 nM mot influensa A- och B-stammar.

Resistens
I en klinisk prövning där 245 patienter var infekterade vid utgångsvärdet med influensa A/H1N1 som innehöll H275Y-mutationen var medianvärdena för IC_{50}-utgångsvärdet för peramivir, oseltamivir och zanamivir 51,0 nM, 487,6 nM respektive 0,95 nM.

I kliniska prövningar var H275Y den enda resistensassocierade behandlingsrelaterade mutationen i neuraminidasgenen i virus som erhållits från mer än en peramivir-behandlad patient (hos 9 av 481 [1,9 procent] som var infekterade med A/H1N1-influensaviruset).

Korsresistens
H275Y-substitutionen är förknippad med minskad känslighet för peramivir och oseltamivir. Korsresistens kan också uppstå mellan peramivir och oseltamivir liksom mellan peramivir och zanamivir.

Kliniska studier

Okomplicerad influensa hos vuxna

I en randomiserad, multicenter, dubbelblindsprövning som utfördes i Japan utvärderades en intravenös enkeladministrering av peramivir 300 mg eller 600 mg, eller placebo administrerat under 30 minuter till patienter i åldern 20 till 64 år med okomplicerad influensa. Patienter kunde delta i studien om de hade över 38 °C feber och en positiv snabb antigentest för influensavirus, som åtföljdes av minst två av följande symtom: hosta, nasala symtom, halsont, myalgi, frossbrytningar/svettningar, illamående, utmattning eller huvudvärk.

Studiebehandlingen inleddes inom 48 timmar efter det att symtomen först uppträdde. Patienterna i prövningen fick själva bedöma sina influensasymtom som ”inga’, ”lindriga”, ”måttliga” eller ”allvarliga” två gånger om dagen. Det primära effektmåttet, tiden till symtomlindring, definierades som antalet timmar från insättningen av studieläkemedlet fram till början av den 24-timmarsperiod då samtliga sju influensasymtom (hosta, halsont, nästäppa, huvudvärk, feber, myalgi och utmattning) antingen inte förekommer eller bara förekommer vid en nivå som inte var högre än lindrig under minst 21,5 timmar.

”Intent to treat”-influensapopulationen (ITTI) omfattade 296 patienter med influensa som bekräftats genom polymeraskedjereaktion (PCR). Av de 97 patienter som registrerades i dosgruppen peramivir 600 mg var 99 procent infekterade med influensa A-virus (subtyper H1 och H3; 73 procent respektive 26 procent) och 1 procent med influensa B-virus. Vid inregistreringen hade 85 procent av de 296 patienterna en sammanlagd symtompoäng för influensa < 15. Den genomsnittliga temperaturen vid inregistreringen var 38,6 °C (axillärt). De centrala effektresultaten visas i tabell 4.

Tabell 4: Centrala effektresultat från studie 0722T0621 (ITTI-population)

	Peramivir 600 mg n = 97	**Placebo** n = 100
Tid till symtomlindring medianvärde (timmar) (95 procent KI)	59,9 (54,4; 68,1)	81,8 (68,0; 101,5)
Tid till återvunnen normal temperatur medianvärde (timmar) (95 procent KI)	30,2 (25,9; 31,9)	42,4 (32,9; 46,5)

KI = Konfidensintervall

Okomplicerad influensa hos pediatriska patienter i åldern 2–17 år
Peramivirs säkerhet utvärderades i en randomiserad, aktivt kontrollerad studie på 110 patienter med okomplicerad influensa som fick öppen behandling med en enkeldos av peramivir (600 mg för patienter i åldern 13 till 17 år och 12 mg/kg upp till en högsta dos på 600 mg hos patienter i åldern 2 till 12 år) eller oralt oseltamivir tillfört två gång dagligen under 5 dagar. ITTI-populationen omfattade 84 patienter med influensa som bekräftats med PCR. Av de 93 patienter som registrerades i dosgruppen peramivir var 43 procent infekterade med influensa A-virus (subtyper H1 och H3; 54 procent respektive 46 procent) och 27 procent med influensa B-virus. Randomiseringen var 4:1 för peramivir och oseltamivir. Behandling gavs eller inleddes inom 48 timmar efter det att influensasymtomen först uppträdde. Effekt (tid till vikande feber; tid till vikande influensasymtom, virusutsöndring, viruskänslighet) var ett sekundärt effektmått.

Patienter som fick peramivir upplevde en mediantid till lindring av sina kombinerade influensasymtom på 79,0 timmar, medan mediantiden till återvunnen normal temperatur (under 37 °C) var cirka 40,0 timmar.

Äldre patienter
De kliniska prövningar där intravenösa enkeldoser av peramivir gavs till patienter med okomplicerad influensa innefattade ett fåtal patienter som var 65 år eller över (n = 10).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultaten för Alpivab för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandling av influensa (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

Läkemedel är inte längre godkänt för försäljning

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

De farmakokinetiska parametrarna efter intravenös administrering av peramivir (0,17 till 2 gånger den rekommenderade dosen) visade ett linjärt samband mellan dosen och exponeringsparametrarna (maximal serumkoncentration [C_{max}] och area under kurvan [AUC]). Efter intravenös administrering av en enkeldos peramivir 600 mg under 30 minuter uppnåddes C_{max} vid slutet av infusionen.

Distribution

In-vitro-inbindning av peramivir till humana plasmaproteiner underskrider 30 procent.
Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys var den centrala distributionsvolymen 12,56 l.

Metabolism

Peramivir metaboliseras inte till någon betydande grad hos människa.

Eliminering

Halveringstiden för peramivirs eliminering efter intravenös administrering till friska patienter på 600 mg som en enkeldos är cirka 20 timmar. Den huvudsakliga elimineringsvägen för peramivir är via njurarna. Renal clearance av oförändrat peramivir står för cirka 90 procent av total clearance.

Speciella populationer

Etnisk härkomst
I simuleringar av en enkeldos på 600 mg var den beräknade AUC hos asiater (AUC_{0-24} 88 800 ng•h/ml) något högre än hos icke-asiater (AUC_{0-24} 77 200 ng•h/ml).

Kön
Farmakokinetiken för peramivir efter en 600 mg intramuskulär (im) injektion var liknande hos män och kvinnor med $AUC_{0-\infty}$ på 76 600 ng•hr/ml respektive 101 000 ng•hr/ml, samt C_{max} på 27 760 ng/ml respektive 34 710 ng/ml.

Pediatrik
Farmakokinetiken för peramivir har utvärderats i en studie på pediatriska patienter i åldern 2 till 17 år med okomplicerad influensa. Farmakokinetisk provtagning i denna studie begränsades till cirka 3 timmar efter administreringen av peramivir. Farmakokinetiken för peramivir hos patienter i åldern 2 till 17 år (12 mg/kg eller 600 mg administrerat efter ålder och kroppsvikt) och hos friska vuxna (600 mg administrerat) var liknande (tabell 5).

Tabell 5: Farmakokinetiska parametrar hos pediatriska patienter

Åldersgrupp		N	C_{max} (ng/ml)	AUC_{last} (ng•h/ml)
2 år – < 7 år	Medelvärde (SD)	28	53 600 (26 200)	74 000 (30 000)
	Geometriskt medeltal		47 400	68 100
	% CV		48,9	40,6
7 år – < 13 år	Medelvärde (SD)	39	66 800 (35 400)	87 000 (40 800)
	Geometriskt medeltal		61 200	81 000
	% CV		53,0	46,8

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

13 år – < 18	Medelvärde (SD)	20	54 300 (17 900)	72 400 (20 000)
	Geometriskt medeltal		51 500	69 500
	% CV		33,0	27,6
2 år – < 18 år	Medelvärde (SD)	87	59 700 (29 700)	79 500 (34 000)
	Geometriskt medeltal		54 200	74 000
	% CV		49,8	42,7

SD = Standardavvikelse; CV = Variationskoefficient

Äldre
Farmakokinetiken för peramivir utvärderades på 20 äldre patienter (> 65 år) efter en intravenös enkeldos på 4 mg/kg peramivir. De registrerade äldre patienterna var i åldern 65 till 79 år, med en genomsnittsålder på 70,1 år, med kreatininclearance (Cockcroft-Gault-beräkning) $CrCl_{cg}$ som varierade mellan 82,8 ml/min och 197,9 ml/min. Farmakokinetiken hos äldre patienter liknade den hos icke-äldre patienter. De genomsnittliga maximala koncentrationerna av peramivir var cirka 10 procent högre hos äldre patienter efter administrering av en enkeldos än hos unga vuxna (22 647 respektive 20 490 ng/ml). Exponering (AUC_{0-12}) för peramivir efter en enkeldos var cirka 33 procent högre hos äldre patienter än hos unga vuxna (61 334 respektive 46 200 ng•hr/ml).

Nedsatt njurfunktion
I en studie på patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion gavs en intravenös enkeldos peramivir på 2 mg/kg. Mätningar av kreatinin i serum användes för att beräkna kreatininclearance (Cockcroft-Gault-ekvation). Den genomsnittliga $AUC_{0-\infty}$ ökade med 28 procent, 302 procent och 412 procent hos patienter vars kreatininclearance låg på 50–79, 30–49 respektive 10–29 ml/min. Hemodialys inledd 2 timmar efter administreringen minskade den systemiska exponeringen för peramivir med 73 till 81 procent.

Nedsatt leverfunktion
Farmakokinetiken för peramivir hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Inga kliniskt relevanta förändringar av peramivirs farmakokinetik förväntas hos patienter med nedsatt leverfunktion baserat på peramivirs elimineringsväg.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Peramivir var inte teratogent i embryonala-fetala utvecklingsstudier på råttor och kaniner och hade inga effekter på parning eller fertilitet i råttor upp till 600 mg/kg/dag, där exponeringarna var cirka 8 gånger högre än värdena på människa vid den kliniskt rekommenderad dosen. I en embryonal-fetal utvecklingsstudie på råttor, där moderdjuren fick kontinuerliga infusioner med peramivir från dräktighetsdag 6–17 vid doser på 50, 400 eller 1 000 mg/kg/dag, sågs emellertid dosrelaterade ökningar i incidenser av reducerade njurpapiller och dilaterade urinledare. Den teratologiska betydelsen av dessa fynd är oklar.

Karcinogenicitetsstudier genom intravenös injektion av peramivir har inte utförts.

Peramivir var inte mutagent eller klastogent i ett stort antal *in vitro*- och *in vivo*-analyser.

Akut njurnekros sågs i kaniner vid doser ≥ 200 mg/kg med en tydlig NOAEL (”No Observed Adverse Effect Level”) fastställd i ett flertal studier vid 100 mg/kg/dag.

Två veckors orala toxicitetsstudier utfördes på juvenila råttor och kaniner, och en fyra veckors intravenös toxicitetsstudie utfördes på juvenila råttor. I allmänhet sågs nefrotoxicitet i kaniner, men ingen oväntad toxicitet, och ingen annan målorganstoxicitet fastställdes i juvenila djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

5 år

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats under 72 timmar vid 5 ˚C och 25 ˚C. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart efter spädning. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsvillkor före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara längre tid än 24 timmar vid 2–8 °C, om inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla, Får ej frysas. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av klarglas (typ I) med en belagd bromobutylgummipropp, aluminiumförsegling och snäpplock.

Förpackningsstorlek om 3 injektionsflaskor för engångsbruk.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Aseptisk teknik ska användas under beredningen av Alpivab för att förhindra oavsiktlig mikrobiell kontamination.

Följande åtgärder ska utföras för att bereda en utspädd lösning av peramivir:

- Kontrollera förseglingen på varje injektionsflaska. Använd inte om förseglingen har brutits eller saknas.
- Inspektera visuellt peramivir-koncentratet 10 mg/ml. Det måste vara färglöst och utan partikelförorening.
- Om en patient får 600 mg peramivir är den nödvändiga mängden peramivir-koncentrat 60 ml (3 injektionsflaskor med 20 ml i varje). Vid en dos på 300 mg peramivir krävs 30 ml (1½ injektionsflaskor) peramivir-koncentrat och för en dos på 200 mg, bara 20 ml (1 injektionsflaska). Delar av en injektionsflaska kan behövas för lämpliga dosjusteringar för barn med en kroppsvikt på högst 50 kg.
- Tillsätt den uppmätta mängden peramivir-koncentrat i infusionsbehållaren.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- Späd ut den nödvändiga dosen peramivir-koncentrat i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) infusionsvätska, lösning, 5 procent dextros eller Ringer-laktatlösning till en volym på 100 ml.
- Tillför den utspädda lösningen via intravenös infusion under 15 till 30 minuter.
- Efter beredning av en utspädd peramivir-lösning ska den tillföras omedelbart eller förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C) i upp till 24 timmar. Vid förvaring i kylskåp, låt den utspädda peramivir-lösningen uppnå rumstemperatur och tillför den sedan omedelbart.
- Kassera all oanvänd utspädd lösning av peramivir efter 24 timmar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1269/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

13/04/2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road
Speke
Liverpool
L24 9GR
STORBRITANNIEN

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alpivab 200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
peramivir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml koncentrat innehåller 10 mg peramivir (vattenfri bas).
Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 200 mg peramivir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
3 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter spädning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1269/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alpivab 200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
peramivir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml koncentrat innehåller 10 mg peramivir (vattenfri bas).
Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 200 mg peramivir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter spädning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1269/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖREKRIVNING

--

15. BRUKSANVISNING

--

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till patienten

Alpivab 200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
peramivir

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Alpivab är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Alpivab
3. Hur Alpivab ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Alpivab ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. Vad Alpivab är och vad det används för

Alpivab innehåller den aktiva substansen peramivir som tillhör en grupp läkemedel som kallas neuraminidashämmare. Dessa läkemedel förhindrar att influensaviruset sprider sig inuti kroppen.

Alpivab används för att behandla vuxna och barn från 2 års ålder med influensa som inte är tillräckligt allvarlig för att kräva sjukhusvård.

2. Vad du behöver veta innan du får Alpivab

Du får inte ta Alpivab

- om du är allergisk mot peramivir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du får Alpivab om du har nedsatt njurfunktion. Läkaren kan behöva ändra dosen.

Tala omedelbart om för din läkare om du upplever allvarliga hudreaktioner eller allergiska reaktioner efter att du fått Alpivab. Symtomen kan bestå av svullnad i huden eller strupen, svårighet att andas, hudutslag med blåsor eller flagnande hud. Se avsnitt 4.

Tala omedelbart om för din läkare om du upplever onormalt beteende efter att du fått Alpivab. Symtomen kan bestå av förvirring, svårighet att tänka eller hallucinationer. Se avsnitt 4.

Barn och ungdomar

Alpivab rekommenderas inte till barn under 2 års ålder.

Andra läkemedel och Alpivab

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Levande försvagade influensavacciner bör inte ges förrän 48 timmar efter behandling med Alpivab. Anledningen till detta är att Alpivab kan förhindra att dessa vacciner får tillräcklig effekt.

Graviditet och amning

Tala om för din läkare om du är gravid eller ammar. Läkaren kommer att förklara om du kan få Alpivab under graviditeten, eller om du måste sluta amma en kort period efter att du fått Alpivab.

Körförmåga och användning av maskiner

Alpivab förväntas inte påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

Alpivab innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 212,4 mg natrium (den främsta beståndsdelen i koksalt/bordssalt) i varje dos bestående av 3 injektionsflaskor. Detta motsvarar 10,6 procent av det högsta rekommenderade dagliga intaget av natrium via kosten för vuxna.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

3. Hur Alpivab ges

Alpivab ges av hälso- och sjukvårdpersonal som en enkeldos inom 2 dagar efter influensasymtomens början. Det späds först ut och ges sedan i en ven genom infusion (dropp) under 15 till 30 minuter.

- Vuxna och ungdomar (13 år eller äldre) får 600 mg (3 injektionsflaskor med Alpivab).
- Barn från 2 års ålder som väger 50 kg eller mer får 600 mg (3 injektionsflaskor med Alpivab).
- Barn från 2 års ålder som väger högst 50 kg får 12 mg per kg kroppsvikt.
- Patienter med nedsatt njurfunktion kan behöva en sänkt dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart läkare om du får någon av följande biverkningar:

Sällsynta, kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare
- allvarliga hudutslag, med eller utan blåsor och feber

Har rapporterats, förekommer hos ett okänt antal användare
- mycket allvarliga hudreaktioner, bland annat Stevens-Johnsons syndrom och exfoliativ dermatit Dessa hudreaktioner består av livshotande hudutslag med feber och blåsor som kan drabba slemhinnorna i munnen och könsorganen.

- allvarliga allergiska reaktioner, inräknat allvarlig allergisk chockreaktion med kännetecken såsom kliande utslag, svullnad i halsen och tungan, svårighet att andas, omtöckning och kräkning

Andra biverkningar förekommer med följande frekvenser:

Vanliga, kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare
- lågt antal av en typ av vita blodkroppar som kallas neutrofiler
- blodprov som visar ökade halter av laktatdehydrogenas
- illamående, kräkning

Mindre vanliga, kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare
- nedsatt aptit
- blodprov som visar sänkta halter av albumin, glukos, laktatdehydrogenas
- blodprov som visar ökade halter av klorid, kalium, natrium, urinsyra, totalprotein, gammaglutamyltransferas, kreatininfosfokinas, urea, kreatinin
- sömnlöshet
- minskad känslighet för beröring
- onormala sinnesförnimmelser såsom stickningar, sveda eller domningar
- dimsyn
- tidsförlängd hjärtkammaraktivitet, uppmätt med EKG
- smärta i övre delen av buken, bukbesvär
- inflammation i magslemhinnan
- hudinflammation, eksem, hudutslag, nässelutslag
- ledvärk
- urobilin som uppträder i urinen
- ökad halt av ketonkroppar i urinen
- obehag över bröstet, utmattning

Har rapporterats, förekommer hos ett okänt antal användare
- onormalt beteende, delirium
- leverpåverkan
- blodprov som visar ökade halter av alaninaminotransferas, aspartataminotransferas
- akut njurskada, nedsatt njurfunktion

Barn och ungdomar från 2 års ålder
Biverkningarna liknade dem hos vuxna men omfattade även följande:
Vanliga, kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare
- utslag på injektionsstället
- feber
- röd trumhinna
- rastlöshet
- klåda

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Alpivab ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter ”Utg.dat.” eller ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Efter utspädning ska den beredda Alpivab-lösningen tillföras omedelbart, eller förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) i upp till 24 timmar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är peramivir.
  Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 200 mg peramivir. 1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg peramivir (vattenfri bas).
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Alpivab är ett klart, färglöst, sterilt koncentrat till infusionsvätska, lösning. Det tillhandahålls i en klar glasinjektionsflaska med en belagd gummipropp, aluminiumförsegling och snäpplock.

Varje kartong innehåller 3 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning
BioCryst Ireland Limited
Atlantic Avenue
Westpark Business Campus
Shannon
V14 YX01
Irland
Tfn +353 1223 3541
E-post: safety@biocryst.com

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Använd aseptisk teknik när Alpivab bereds för att förhindra mikrobiell kontamination. Det finns inget konserveringsmedel eller antibakteriellt medel i lösningen. Blanda eller infundera inte Alpivab med andra läkemedel som ges i en ven.

Utför nedanstående åtgärder i angiven ordningsföljd för att bereda en utspädd lösning med Alpivab:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. Kontrollera förseglingen på injektionsflaskan. Använd inte om förseglingen har brutits eller saknas.
2. Inspektera Alpivab koncentrat. Det måste vara färglöst och utan partikelförorening.
3. Om en patient får 600 mg peramivir är den nödvändiga mängden Alpivab koncentrat 60 ml (3 injektionsflaskor på 20 ml i varje). Vid en dos på 300 mg peramivir krävs 30 ml (1½ injektionsflaskor) peramivir-koncentrat och för en dos på 200 mg, bara 20 ml (1 injektionsflaska). Delar av en injektionsflaska kan behövas för lämpliga dosjusteringar för barn med en kroppsvikt på högst 50 kg.
4. Tillsätt den uppmätta mängden Alpivab koncentrat i infusionsbehållaren.
5. Späd ut den nödvändiga dosen Alpivab koncentrat i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) infusionsvätska, lösning, 5 procent dextros eller Ringer-laktatlösning till en volym på 100 ml.
6. Tillför den utspädda lösningen via intravenös infusion under 15 till 30 minuter.
7. Efter beredning av en utspädd Alpivab-lösning ska den tillföras omedelbart eller förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C) i upp till 24 timmar. Vid förvaring i kylskåp, låt den utspädda Alpivab-lösningen uppnå rumstemperatur och tillför den sedan omedelbart.
8. Kassera all oanvänd utspädd lösning av Alpivab efter 24 timmar.

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning