

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alpivab 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 20-ml-Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 200 mg Peramivir.  
1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Peramivir (Trockensubstanz).

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 ml des Konzentrats enthält 0,154 Millimol (mmol) Natrium, was 3,54 mg Natrium entspricht.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.  
Klare, farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Alpivab wird bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Grippeerkrankung (Influenza) angewendet (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Alpivab sollte als Einzeldosis intravenös innerhalb von 48 Stunden nach den ersten Symptomen einer Grippeerkrankung (Influenza) verabreicht werden.

Die empfohlene intravenöse Einzeldosis von Peramivir hängt vom Alter und vom Körpergewicht ab, vgl. Tabelle 1.

**Tabelle 1: Peramivir-Dosis basierend auf dem Alter und dem Körpergewicht**

Alter und Körpergewicht	Empfohlene Einzeldosis
Kinder ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von < 50 kg	12 mg/kg
Kinder ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von $\geq$ 50 kg	600 mg
Erwachsene und Jugendliche (13 Jahre und älter)	600 mg

### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung aufgrund des Alters ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Erwachsenen und Jugendlichen (13 Jahre und älter) mit einer absoluten glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 50 ml/min wird eine Dosisanpassung empfohlen, wie in der Tabelle 2 beschrieben (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

**Tabelle 2: Peramivir-Dosis für Erwachsene und Jugendliche (ab 13 Jahren und 50 kg Körpergewicht) basierend auf der absoluten GFR**

<b>Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)*</b>	<b>Empfohlene Dosis</b>
≥ 50	600 mg
30 bis 49	300 mg
10 bis 29	200 mg

\*Absolute glomeruläre Filtrationsrate nicht angepasst für die Körperoberfläche

Erwachsenen und Jugendlichen (ab 13 Jahren und 50 kg Körpergewicht), die an einer chronischen Niereninsuffizienz leiden und Dialysepatienten sind, sollte Peramivir nach Durchführung der Dialyse mit einer an die Niereninsuffizienz angepassten Dosis gegeben werden (Tabelle 2).

Es liegen nicht genügend klinische Daten bei Kindern und Jugendlichen mit Niereninsuffizienz vor, die jünger als 13 Jahre sind oder deren Körpergewicht unter 50 kg liegt, um eine konkrete Dosierungsempfehlung vornehmen zu können.

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Peramivir bei Kindern unter 2 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Alpivab wird über einen Zeitraum von 15–30 Minuten intravenös infundiert. zu Hinweisen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Schwere Hautreaktionen

Anaphylaktische Reaktionen und schwerwiegende Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom) wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Peramivir berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls es während der Infusion von Peramivir zu einer Überempfindlichkeitsreaktion kommt, muss die Infusion sofort abgebrochen werden und es müssen notwendige Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden.

### Neuropsychiatrische Ereignisse

Bei Patienten mit Influenza, die Peramivir erhalten haben, wurde über Delirium, Halluzinationen und anomales Verhalten berichtet. Zu diesen Ereignissen, die oftmals abrupt aufgetreten und schnell wieder abgeklungen sind, ist es vornehmlich bei Kindern und Jugendlichen gekommen. Inwieweit die Anwendung von Peramivir in Zusammenhang mit diesen Ereignissen steht, konnte nicht festgestellt werden. Patienten mit Influenza-Infektion sollten engmaschig auf Verhaltensanomalien überwacht werden.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Akutes Nierenversagen, Niereninsuffizienz, prärenales Versagen, Nierenprobleme, Anurie, Nephritis und erhöhtes Kreatinin im Blut wurden bei Patienten mit Influenza berichtet, die Peramivir erhielten. Die meisten Fälle traten bei älteren Patienten mit Begleiterkrankungen und mehreren Begleitmedikamenten auf. Inwieweit die Anwendung von Peramivir in Zusammenhang mit diesen Ereignissen steht, konnte nicht festgestellt werden. Patienten mit Influenza und bereits bestehenden Krankheiten sind im Hinblick auf ihre Nierenfunktion zu überwachen.

### Limitationen der klinischen Daten

Die Wirksamkeit von Peramivir als Einzeldosisbehandlung bei unkomplizierten Influenza-Erkrankungen wurde in einer einzigen placebokontrollierten Studie an 300 erwachsenen Patienten in Japan während der Grippesaison 2007/2008 nachgewiesen. Die empfohlene intravenöse Einzeldosis von 600 mg führte zu einer Verkürzung der medianen Zeit bis zur Linderung der Symptome um 21 Stunden (siehe Abschnitt 5.1).

Die verfügbaren Daten lassen nicht auf die Wirksamkeit von Peramivir bei Patienten mit Influenza B oder bei Patienten mit komplizierter Influenza schließen.

### Resistenz gegenüber Peramivir

Influenza-A/H1N1-Viren, die die H275Y-Mutation enthalten, zeigen eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Peramivir und Oseltamivir. In einer klinischen Studie konnte kein statistisch signifikanter klinischer Nutzen von Peramivir gegenüber Placebo bei Patienten nachgewiesen werden, die mit dem A/H1N1-Virus infiziert sind, das die H275Y-Mutation enthält. Die verfügbaren Informationen über die Empfindlichkeit gegenüber Influenza-Arzneimitteln sollten bei der Entscheidung über die Verwendung von Peramivir berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

### Risiko von bakteriellen Infektionen

Es gibt keinen Beweis für die Wirksamkeit von Peramivir bei Krankheiten, die durch andere Erreger als Influenzaviren hervorgerufen werden. Schwerwiegende bakterielle Infektionen können mit grippeähnlichen Symptomen beginnen oder gleichzeitig mit ihnen vorkommen bzw. als Komplikationen im Verlauf der Grippe auftreten. Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass Peramivir solche Komplikationen verhindern kann.

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 212,4 mg Natrium pro 3 Durchstechflaschen, entsprechend 10,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Das Potenzial für Wechselwirkungen von Peramivir mit anderen Arzneimitteln ist gering, basierend auf dem bekannten Eliminationsweg von Peramivir.

Es wird nicht empfohlen, Influenzaimpfstoffe, die lebende, attenuierte Viren enthalten, bis 48 Stunden nach der Anwendung von Alpivab zu verwenden, da ein theoretisches Risiko besteht, dass Peramivir die Immunogenität des Impfstoffs reduzieren könnte.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Peramivir bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Peramivir während der Schwangerschaft vermieden werden.

##### Stillzeit

Die vorliegenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus Tierversuchen haben gezeigt, dass Peramivir in die Muttermilch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Peramivir verzichtet werden soll / die Behandlung mit Peramivir zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

##### Fertilität

Humandaten über die Auswirkung von Peramivir auf die Fertilität liegen nicht vor. Peramivir zeigte in tierexperimentellen Studien keine Auswirkungen auf die Paarung oder die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Peramivir hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die mit Peramivir bei Patienten in Verbindung gebracht werden, stellen Anaphylaxie und Hautreaktionen dar, einschließlich Erythema multiforme und Stevens-Johnson-Syndrom.

Unter 467 erwachsenen Probanden mit unkomplizierter Influenza, die in klinischen Studien eine Einzeldosis von 600 mg Peramivir intravenös erhielten, waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen eine Abnahme der Neutrophilenzahl (3,2 %) und Übelkeit (2,4 %).

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

**Tabelle 3: Nebenwirkungen in Studien mit Peramivir zur Behandlung der unkomplizierten Influenza bei Erwachsenen**

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkungen nach Häufigkeit*			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Neutrophilenzahl vermindert			
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				Anaphylaktische Reaktion*, anaphylaktischer Schock*
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	Verminderter Appetit, Albumin-Spiegel im Blut vermindert, Chlorid-Spiegel im Blut erhöht, Blutzucker vermindert, Laktatdehydrogenase im Blut vermindert, Kalium-Wert im Blut erhöht, Natrium-Wert im Blut erhöht, Harnsäure-Spiegel im Blut erhöht, Gesamtprotein erhöht		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Schlaflosigkeit (Insomnie)		Anormales Verhalten*, Delirium*
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Hypoästhesie, Parästhesie		
<b>Augenerkrankungen</b>		Verschwommenes Sehen		
<b>Herzerkrankungen</b>		QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit, Erbrechen	Oberbauchschmerzen, Magenbeschwerden, Gastritis		
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		Gamma-Glutamyltransferase erhöht		Lebererkrankung*, Alaninaminotransferase erhöht*, Aspartataminotransferase erhöht*
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Dermatitis, Arzneimittelexanthem, Ekzeme, Urtikaria	Erythema multiforme	Exfoliative Dermatitis*, Stevens-Johnson-Syndrom*
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		Arthralgie, Blutkreatin-Phosphokinase erhöht		

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkungen nach Häufigkeit*			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Blutharnstoff erhöht, Blut im Urin, Urobilin im Urin, Kreatinin im Blut erhöht, Ketonkörper im Urin erhöht		Akutes Nierenversagen*, Niereninsuffizienz*
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Brustbeschwerden, Müdigkeit		

\*Diese unerwünschten Ereignisse, über die nach der Zulassung berichtet wurde, traten bei einer anderen Dosierung und einem anderen Dosierungsschema auf als in der Fachinformation beschrieben.

#### *Pädiatrie*

Bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 2 bis 17 Jahren) mit unkomplizierter Influenza, die an einer klinischen Studie teilgenommen haben, war das Sicherheitsprofil von Peramivir ähnlich wie bei Erwachsenen. Häufige, nicht bei Erwachsenen berichtete Nebenwirkungen waren Ausschlag an der Injektionsstelle, Pyrexie, Hyperämie am Trommelfell, psychomotorische Hyperaktivität und Juckreiz.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Daten über akute Überdosierungen mit Peramivir beim Menschen vor. Die Behandlung einer Überdosierung sollte aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen, einschließlich der Überwachung der Vitalparameter und der Beobachtung des klinischen Status des Patienten.

Peramivir wird renal ausgeschieden und kann durch Hämodialyse entfernt werden. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Neuraminidase-Inhibitoren ATC-Code: J05AH03

#### Wirkmechanismus

Peramivir ist ein Inhibitor der Influenza-Virus-Neuraminidase, eines Enzyms, das virale Partikel aus der Plasmamembran infizierter Zellen freisetzt und auch für den Eintritt von Viren in nicht infizierte Zellen wichtig ist, was zu einer weiteren Ausbreitung des infektiösen Virus im Körper führt.

### In-vitro-Aktivität

Die Neuraminidase-Hemmung trat bei sehr niedrigen Peramivir-Konzentrationen *in vitro* auf, mit einer medianen 50%-Hemmkonzentration (IC<sub>50</sub>) von 0,13 Nanomolar (nM) bis 0,99 nM gegen Influenza-A- und B-Stämme.

### *Resistenz*

In einer klinischen Studie, in der 245 Probanden zu Studienbeginn mit Influenza A/H1N1, welche die H275Y-Mutation enthielt, infiziert waren, betragen die mittleren Basiswerte der IC<sub>50</sub> für Peramivir, Oseltamivir und Zanamivir 51,0 nM, 487,6 nM bzw. 0,95 nM.

In klinischen Studien stellte H275Y die einzige resistenzassoziierte behandlungsbedingte Mutation des Neuraminidase-Gens dar, die in Viren von mehr als einem mit Peramivir behandelten Patienten auftrat (bei 9 von 481 [1,9 %] mit dem Influenzavirus A/H1N1 infizierten Patienten).

### *Kreuzresistenz*

Die H275Y-Substitution ist mit einer verminderten Empfindlichkeit für Peramivir und Oseltamivir verbunden. Auch Kreuzresistenzen zwischen Peramivir und Oseltamivir und Zanamivir können auftreten.

### Klinische Studien

#### *Unkomplizierte Influenza bei Erwachsenen*

In einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden Studie, die in Japan durchgeführt wurde, wurde eine einzige intravenöse Anwendung von Peramivir 300 mg oder 600 mg oder einem Placebo über die Dauer von 30 Minuten bei Probanden im Alter von 20 bis 64 Jahren mit unkomplizierter Influenza untersucht. Die Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie Fieber über 38 °C hatten und positiv auf einen Antigen-Schnelltest reagierten, der von mindestens zwei der folgenden Symptome begleitet wurde: Husten, nasale Symptome, Halsschmerzen, Myalgie, Schüttelfrost/Schwitzen, Unwohlsein, Müdigkeit oder Kopfschmerzen.

Mit der Behandlung wurde innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der Symptome begonnen. Die Studienteilnehmer, mussten ihre Influenzasymptome zweimal täglich mit den folgenden Attributen „keine“, „milde“, „mäßige“ oder „schwere“ selbst beurteilen. Der primäre Endpunkt, die Zeit bis zur Linderung der Symptome, wurde definiert als die Anzahl der Stunden ab Anwendung des Arzneimittels bis zum Beginn des 24-Stunden-Zeitraums, in dem alle sieben Symptome der Influenza (Husten, Halsschmerzen, Nasenverstopfung, Kopfschmerzen, Fieber, Myalgie und Müdigkeit) entweder nicht mehr vorhanden waren oder mindestens 21,5 Stunden lang nicht höher als mild waren.

Die Intent-to-treat-Influenza-Population (ITTI) umfasste 296 Personen mit Influenza, die durch eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) bestätigt wurde. Von den 97 Probanden, die sich in der Dosisgruppe mit 600 mg Peramivir befanden, waren 99 % mit dem Influenza-A-Virus (Subtypen H1 und H3; 71 % bzw. 26 %) und 1 % mit dem Influenza-B-Virus infiziert. Zu Beginn der Studie wiesen 85 % der 296 Probanden einen zusammengesetzten Influenzasymptom-Score < 15 auf. Die Durchschnittskörpertemperatur zu Studienbeginn betrug 38,6 °C (axillär). Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Wichtige Wirksamkeitsergebnisse aus der Studie 0722T0621 (ITTI-Population)**

	<b>Peramivir 600 mg</b> n=97	<b>Placebo</b> n=100
Zeit bis zur Linderung der Symptome Median (Stunden) (95%-KI)	59,9 (54,4; 68,1)	81,8 (68,0; 101,5)
Zeit bis zur Wiederherstellung eines normalen Temperatur-Medianwertes (Stunden) (95%-KI)	30,2 (25,9; 31,9)	42,4 (32,9; 46,5)

KI = Konfidenzintervall

#### *Unkomplizierte Influenza bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren*

Die Sicherheit von Peramivir wurde in einer randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an 110 Probanden mit unkomplizierter Influenza untersucht, die unverblindet mit einer Einzeldosis Peramivir (600 mg bei Probanden im Alter von 13 bis 17 Jahren und 12 mg/kg bis zu einer maximalen Dosis von 600 mg bei Probanden im Alter von 2 bis 12 Jahren) oder einer oralen Dosis Oseltamivir zweimal täglich über 5 Tage behandelt wurden. Die ITTI-Population umfasste 84 Personen mit einer durch PCR bestätigten Influenza. Von den 93 Probanden der Peramivir-Dosisgruppe waren 43 % mit dem Influenza-A-Virus (Subtypen H1 und H3; 54 % bzw. 46 %) und 27 % mit dem Influenza-B-Virus infiziert. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis von 4:1 für Peramivir und Oseltamivir. Die Behandlung wurde innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der Influenzasymptome durchgeführt oder begonnen. Wirksamkeit (Zeit, bis das Fieber abgeklungen war; Zeit, bis die Influenzasymptome verschwunden waren; Virusausscheidung; Virus-Empfindlichkeit) war ein sekundärer Endpunkt.

Bei Probanden, die Peramivir erhielten, belief sich die mediane Zeit bis zur Linderung ihrer kombinierten Grippe-symptome auf 79,0 Stunden und die mediane Zeit bis zur Wiedererlangung einer normalen Körpertemperatur (unter 37 °C) auf etwa 40,0 Stunden.

#### *Ältere Patienten*

Klinische Studien, in denen Patienten mit unkomplizierter Influenza Einzeldosen von Peramivir intravenös angewendet wurden, umfassten nur wenige Probanden ab 65 Jahren (n=10).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für AlpiVab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Influenza gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Die pharmakokinetischen Parameter nach intravenöser (i.v.) Anwendung von Peramivir (0,17- bis 2-Faches der empfohlenen Dosis) zeigten eine lineare Beziehung zwischen Dosis und Expositionsparametern (maximale Serumkonzentration [ $C_{max}$ ] und Fläche unter der Kurve [AUC]). Nach intravenöser Anwendung einer Einzeldosis Peramivir 600 mg über 30 Minuten wurde die  $C_{max}$  am Ende der Infusion erreicht.

### Verteilung

Die *In-vitro*-Bindung von Peramivir an humane Plasmaproteine beträgt weniger als 30 %. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse betrug das zentrale Verteilungsvolumen 12,56 l.

### Biotransformation

Peramivir wird beim Menschen nicht signifikant verstoffwechselt.

## Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Peramivir nach i.v.-Anwendung einer Einzeldosis von 600 mg bei gesunden Probanden beträgt ca. 20 Stunden. Peramivir wird hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Die Ausscheidung von unverändertem Peramivir über die Niere stellt ca. 90 % der gesamten Ausscheidung dar.

## Besondere Patientengruppen

### *Rasse*

In Simulationen einer Einzeldosis von 600 mg lag die vorhergesagte AUC bei Asiaten ( $AUC_{0-24}$  88.800 ng•h/ml) etwas höher als bei Nicht-Asiaten ( $AUC_{0-24}$  77.200 ng•h/ml).

### *Geschlecht*

Die Pharmakokinetik von Peramivir nach einer intramuskulären (i.m.) Injektion von 600 mg war bei Männern und Frauen ähnlich, mit einer  $AUC_{0-\infty}$  von 76.600 ng•h/ml bzw. 101.000 ng•h/ml und einer  $C_{max}$  von 27.760 ng/ml bzw. 34.710 ng/ml.

### *Pädiatrie*

Die Pharmakokinetik von Peramivir wurde in einer Studie an Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren mit unkomplizierter Influenza untersucht. Die Entnahme der pharmakokinetischen Proben beschränkte sich in dieser Studie auf ca. 3 Stunden nach Anwendung von Peramivir. Die Pharmakokinetik von Peramivir bei Probanden im Alter von 2 bis 17 Jahren (verabreichte Dosis 12 mg/kg oder 600 mg je nach Alter und Körpergewicht) und bei gesunden Erwachsenen (Dosis 600 mg) war ähnlich (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Pharmakokinetische Parameter bei Kindern und Jugendlichen**

Altersgruppe		N	$C_{max}$ (ng/ml)	$AUC_{last}$ (ng•h/ml)
<b>2 Jahre – &lt; 7 Jahre</b>	Mittelwert (SD)	28	53.600 (26.200)	74.000 (30.000)
	Geometrisches Mittel		47.400	68.100
	%CV		48,9	40,6
<b>7 Jahre – &lt; 13 Jahre</b>	Mittelwert (SD)	39	66.800 (35.400)	87.000 (40.800)
	Geometrisches Mittel		61.200	81.000
	%CV		53,0	46,8
<b>13 Jahre – &lt; 18 Jahre</b>	Mittelwert (SD)	20	54.300 (17.900)	72.400 (20.000)
	Geometrisches Mittel		51.500	69.500
	%CV		33,0	27,6
<b>2 Jahre – &lt; 18 Jahre</b>	Mittelwert (SD)	87	59.700 (29.700)	79.500 (34.000)
	Geometrisches Mittel		54.200	74.000
	%CV		49,8	42,7

SD = Standardabweichung; CV = Variationskoeffizient

### *Ältere Patienten*

Die Pharmakokinetik von Peramivir wurde bei 20 älteren Probanden (> 65 Jahre) nach einer intravenösen Einzeldosis von 4 mg/kg Peramivir untersucht. Die älteren Probanden waren 65 bis 79 Jahre alt, mit einem Durchschnittsalter von 70,1 Jahren, und wiesen eine Kreatinin-Clearance (Cockcroft-Gault-Formel,  $CrCl_{cg}$ ) im Bereich von 82,8 ml/min bis 197,9 ml/min auf. Die

Pharmakokinetik bei älteren Probanden war ähnlich wie bei jüngeren Probanden. Die mittleren Spitzenkonzentrationen von Peramivir zeigten bei älteren Probanden nach Anwendung einer Einzeldosis im Vergleich zu jungen Erwachsenen um ca. 10 % höhere Werte (22.647 vs. 20.490 ng/ml). Die Exposition ( $AUC_{0-12}$ ) gegenüber Peramivir nach einer Einzeldosisgabe war bei älteren Probanden um ca. 33 % höher als bei jungen Erwachsenen (61.334 vs. 46.200 ng•h/ml).

#### *Nierenfunktionsstörung*

In einer Studie an Probanden mit unterschiedlichen Graden der Nierenfunktionsstörung und Probanden mit normaler Nierenfunktion wurde eine intravenöse Einzeldosis von 2 mg/kg Peramivir gegeben. Serumkreatinin-Messungen wurden zur Berechnung der Kreatinin-Clearance (Cockcroft-Gault-Formel) verwendet. Die mittlere  $AUC_{0-\infty}$  war bei Probanden mit einer Kreatinin-Clearance von 50-79, 30-49 und 10-29 ml/min um 28 %, 302 % bzw. 412 % erhöht. Die 2 Stunden nach Gabe des Arzneimittels eingeleitete Hämodialyse reduzierte die systemische Exposition gegenüber Peramivir um 73 bis 81 %.

#### *Leberfunktionsstörung*

Die Pharmakokinetik von Peramivir bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Es werden keine klinisch relevanten Veränderungen der Peramivir-Pharmakokinetik bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen auf Basis der Ausscheidung von Peramivir erwartet.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Peramivir zeigte in Studien zur embryofetalen Entwicklung an Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen und hatte bis zu einer Dosis von 600 mg/kg pro Tag – etwa dem 8-Fachen der Humanexposition unter der empfohlenen klinischen Dosis – keine Auswirkungen auf die Paarung oder Fruchtbarkeit bei Ratten. In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung an Ratten, in welcher die Muttertiere ab Tag 6 bis Tag 17 der Trächtigkeit kontinuierliche Infusionen von Peramivir in einer Dosis von 50, 400 oder 1 000 mg/kg pro Tag erhielten, wurden jedoch dosisabhängig eine Reduktion der Nierenpapillen und eine Dilatation der Harnleiter gesehen. Die Relevanz dieser Befunde ist unklar.

Karzinogenitätsstudien mit intravenöser Injektion von Peramivir wurden nicht durchgeführt.

Peramivir hat sich in einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Assays weder als mutagen noch als klastogen erwiesen.

Akute Nierennekrose wurde bei Kaninchen bei Dosen von  $\geq 200$  mg/kg festgestellt, wobei in mehreren Studien ein NOAEL (no observed adverse effect level) von 100 mg/kg pro Tag festgestellt wurde.

Es wurden zweiwöchige orale Toxizitätsstudien an juvenilen Ratten und Kaninchen sowie eine vierwöchige i.v.-Toxizitätsstudie an juvenilen Ratten durchgeführt. Im Allgemeinen ließ sich eine Nephrotoxizität bei Kaninchen beobachten. Bei den juvenilen Tieren wurden keine unerwartete Toxizität und keine anderen Zielorgane für toxische Effekte als bei erwachsenen Tieren festgestellt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Wasser für Injektionszwecke  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Salzsäure (zur pH-Einstellung)

## 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

### Ungeöffnete Durchstechflasche

5 Jahre

### Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität im Gebrauch wurde 72 Stunden lang bei 5 °C und 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt, nachdem es verdünnt worden ist, sofort zu verwenden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und Lagerbedingungen im Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders; sie betragen in der Regel nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C, es sei denn, die Verdünnung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht kühlen oder einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klarglas-Durchstechflasche (Typ I) mit beschichtetem Brombutyl-Kautschuk-Stopfen, Aluminium-Versiegelung und Flip-Off-Verschluss.

Packungsgröße von 3 Durchstechflaschen zum Einmalgebrauch.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Während der Zubereitung von Alпивab sollte ein aseptisches Verfahren angewendet werden, um eine unbeabsichtigte mikrobielle Kontamination zu verhindern.

Die folgenden Schritte sollten befolgt werden, um eine verdünnte Lösung von Peramivir herzustellen:

- Überprüfen Sie die Versiegelung jeder einzelnen Durchstechflasche. Nicht benutzen, falls die Versiegelung gebrochen ist oder fehlt.
- Visuelle Überprüfung des Peramivir-Konzentrats von 10 mg/ml. Die Flüssigkeit muss farblos sein und darf keine Partikel aufweisen.
- Wenn ein Patient 600 mg Peramivir erhält, beträgt das erforderliche Volumen des Peramivir-Konzentrats 60 ml (3 Durchstechflaschen mit je 20 ml). Bei einer 300-mg-Peramivir-Dosis werden 30 ml (1½ Durchstechflaschen) Peramivir-Konzentrat und bei einer 200-mg-Dosis nur 20 ml (1 Durchstechflasche) benötigt. Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 50 kg können Bruchteile einer Durchstechflasche für eine angemessene Dosisanpassung erforderlich sein.
- Geben Sie das gemessene Volumen des Peramivir-Konzentrats in das Infusionsbehältnis.
- Verdünnen Sie die erforderliche Dosis des Peramivir-Konzentrats in einer Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder 4,5 mg/ml (0,45 %) oder in einer 5%-Dextrose- oder Ringer-Lactat-Lösung auf ein Volumen von 100 ml.
- Geben Sie die verdünnte Lösung intravenös über 15 bis 30 Minuten.

- Nach der Zubereitung einer verdünnten Peramivir-Lösung sofort anwenden oder bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufbewahren. Falls die verdünnte Peramivir-Lösung gekühlt wurde, lassen Sie diese Raumtemperatur annehmen. Sie diese dann sofort an.
- Entsorgen Sie jede nicht angewendete verdünnte Lösung von Peramivir nach 24 Stunden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

BioCryst UK Ltd,  
c/o Morgan Lewis & Bockius  
Condor House,  
5-10 St. Paul's Churchyard,  
London EC4M 8AL  
Tel.: +44 (0) 20 3289 9824  
Fax: +44 (0) 20 3725 7789  
E-Mail: safety@biocryst.com

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1269/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Seqirus Vaccines Ltd  
Gaskill Road  
Speke  
Liverpool  
L24 9GR  
VEREINIGTES KÖNIGREICH

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Alpivab 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Peramivir

### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 ml Konzentrat enthält 10 mg Peramivir (Trockensubstanz).  
Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 200 mg Peramivir.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Natriumchlorid  
Wasser für Injektionszwecke  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Salzsäure (zur pH-Einstellung)

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
3 Durchstechflaschen

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung nach Verdünnung.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht kühlen oder einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

--

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMENS**

BioCryst UK Ltd,  
5-10 St. Paul's Churchyard,  
London, EC4M 8AL  
VK

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1269/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS  
ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Alpivab 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Peramivir

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 ml Konzentrat enthält 10 mg Peramivir (Trockensubstanz).  
Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 200 mg Peramivir.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Natriumchlorid  
Wasser für Injektionszwecke  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Salzsäure (zur pH-Einstellung)

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung nach Verdünnung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht kühlen oder einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

--

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMENS**

BioCryst UK Ltd,  
5-10 St. Paul's Churchyard,  
London, EC4M 8AL  
VK

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1269/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

--

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

--

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **Alpivab 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung** Peramivir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Alpivab und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Alpivab beachten?
3. Wie wird Alpivab angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Alpivab aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Alpivab und wofür wird es angewendet?**

Alpivab enthält den Wirkstoff Peramivir, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die Neuraminidase-Inhibitoren genannt werden. Diese Arzneimittel verhindern, dass sich das Grippevirus im Körper ausbreitet.

Alpivab wird bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren zur Behandlung von Grippe angewendet, deren Verlauf nicht schwer genug ist, als dass ein Krankenhausaufenthalt erforderlich wäre.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Alpivab beachten?**

**Alpivab darf Ihnen nicht verabreicht werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Peramivir oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Ihnen Alpivab verabreicht wird, falls Sie an einer verminderten Nierenfunktion leiden. Ihr Arzt muss u. U. Ihre Dosis anpassen.

Bei ernsthaften Haut- oder allergischen Reaktionen nach Anwendung von Alpivab müssen Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren. Zu den Symptomen können Haut- oder Rachenschwellung, Atembeschwerden, Hautausschlag mit Blasenbildung oder Hautabschälung gehören. Siehe Abschnitt 4.

Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt, falls Sie nach der Anwendung von Alpivab ein anomeres Verhalten feststellen. Zu den Symptomen können Verwirrtheit, Denkstörungen oder Halluzinationen gehören. Siehe Abschnitt 4.

### **Kinder und Jugendliche**

Alpivab wird bei Kindern unter 2 Jahren nicht empfohlen.

### **Anwendung von Alpivab zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Lebende attenuierte Grippeimpfstoffe sollten bis 48 Stunden nach der Anwendung von Alpivab nicht gegeben werden. Der Grund dafür ist, dass Alpivab möglicherweise die Wirksamkeit dieser Impfstoffe beeinträchtigt.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie schwanger sind oder stillen. Ihr Arzt wird Sie dabei beraten, ob Ihnen Alpivab während der Schwangerschaft verabreicht werden kann oder ob Sie das Stillen nach dem Erhalt von Alpivab für kurze Zeit unterbrechen sollen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Alpivab hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Alpivab enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 212,4 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Dosis, die aus 3 Durchstechflaschen besteht. Dies entspricht 10,6 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme.

## **3. Wie wird Alpivab angewendet?**

Alpivab wird von medizinischem Fachpersonal als Einzeldosis innerhalb von 2 Tagen nach Beginn der Grippe-symptome bei Ihnen angewendet. Es wird zuerst verdünnt und dann per Infusion (Tropf) 15 bis 30 Minuten lang in eine Vene gegeben.

- Erwachsene und Jugendliche (13 Jahre und älter) erhalten 600 mg (3 Alpivab-Durchstechflaschen).
- Kinder ab 2 Jahren mit einem Gewicht von 50 kg und mehr erhalten 600 mg (3 Alpivab-Durchstechflaschen).
- Kinder ab 2 Jahren mit dem Gewicht unter 50 kg erhalten 12 mg pro kg Körpergewicht.
- Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es erforderlich sein, die Dosis zu reduzieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Sprechen Sie Ihren Arzt sofort an**, falls eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt.

**Selten:** kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen

- schwerer Hautausschlag mit oder ohne Blasen und Fieber

**Nicht bekannt:** Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- sehr schwere Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und exfoliativer Dermatitis  
Diese Hautreaktionen stellen lebensbedrohliche Hautausschläge mit Fieber und Blasen dar und können die Schleimhaut von Mund und Genitalien betreffen.
- schwere allergische Reaktionen, einschließlich schwerer allergischer Schockreaktionen mit Merkmalen wie juckendem Ausschlag, Anschwellen von Rachen und Zunge, Atembeschwerden, Benommenheit und Erbrechen

Andere Nebenwirkungen können mit folgenden Häufigkeiten auftreten:

**Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen

- niedriger Wert von bestimmten weißen Blutkörperchen, diese Blutkörperchen werden Neutrophile genannt
- Blutttests, die einen erhöhten Gehalt an Laktatdehydrogenase zeigen
- Übelkeit (Krankheitsgefühl), Erbrechen

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen

- verminderter Appetit
- Blutttests, die einen verminderten Gehalt an Albumin, Glukose, Laktatdehydrogenase zeigen
- Blutttests, die einen erhöhten Gehalt an Chlorid, Kalium, Natrium, Harnsäure, Gesamteiweiß, Gamma-Glutamyltransferase, Kreatin-Phosphokinase, Harnstoff und Kreatinin zeigen
- Schlaflosigkeit
- vermindertes Tastgefühl oder Empfindungsstörungen
- Empfindungsstörungen wie Kribbeln, Prickeln und Juckreiz
- verschwommenes Sehen
- Herzrhythmusstörung (längere Herzkammeraktivitätszeit), gemessen im EKG
- Oberbauchschmerzen, Bauchbeschwerden
- Magenschleimhautentzündung
- Hautentzündung, Ekzeme, Hautausschlag, Nesselsucht
- Gelenkschmerzen
- Urobilin im Urin
- erhöhte Spiegel von Ketonkörpern im Urin
- Brustbeschwerden, Müdigkeit

**Nicht bekannt:** Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- anomies Verhalten, Delirium
- Leberstörung
- Blutttest, der erhöhte Alaninaminotransferase- und Aspartataminotransferase-Werte zeigt
- akute Nierenschädigung, verminderte Nierenfunktion

### **Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren**

Die Nebenwirkungen waren ähnlich wie bei Erwachsenen, beinhalteten aber auch die folgenden:

**Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen

- Hautausschlag an der Injektionsstelle
- Fieber
- Entzündetes Trommelfell
- Unruhe
- Jucken

## Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Alpivab aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht kühlen oder einfrieren.

Nach dem Verdünnen sofort die vorbereitete Alpivab-Lösung anwenden, ansonsten bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) aufbewahren.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Alpivab enthält

- Der Wirkstoff ist Peramivir.  
Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 200 mg Peramivir. 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Peramivir (Trockensubstanz).
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (zur pH-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung).

### Wie Alpivab aussieht und Inhalt der Packung

Alpivab ist ein klares, farbloses, steriles Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Es wird in Klarglas-Durchstechflaschen mit beschichtetem Kautschuk-Stopfen, Aluminium-Versiegelung und Flip-off-Verschluss geliefert.

Jeder Umkarton enthält 3 Durchstechflaschen.

### Pharmazeutischer Unternehmer

BioCryst UK Ltd,  
c/o Morgan Lewis & Bockius Condor House,  
5-10 St. Paul's Churchyard,  
London EC4M 8AL  
VK  
Tel.: +44 (0) 20 3289 9824  
Fax: +44 (0) 20 3725 7789  
E-Mail: safety@biocryst.com

### Hersteller

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

---

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Bereiten Sie Alpivab unter aseptischen Bedingungen zu, um eine mikrobielle Kontamination zu verhindern. Es ist kein Konservierungsmittel oder antibakterielles Mittel in der Lösung enthalten. Mischen Sie Alpivab nicht mit anderen Arzneimitteln oder geben Sie es nicht anderen Arzneimitteln hinzu, die direkt in eine Vene gegeben werden.

Die folgenden Schritte sollten in der angegebenen Reihenfolge befolgt werden, um eine verdünnte Lösung von Alpivab herzustellen:

1. Überprüfen Sie die Versiegelung jeder einzelnen Durchstechflasche. Nicht benutzen, falls die Versiegelung gebrochen ist oder fehlt.
2. Visuelle Überprüfung des Alpivab-Konzentrats. Die Flüssigkeit muss farblos sein und darf keine Partikel aufweisen.
3. Wenn ein Patient 600 mg Peramivir erhält, beträgt das erforderliche Volumen des Alpivab-Konzentrats 60 ml (3 Durchstechflaschen mit je 20 ml). Bei einer 300-mg-Peramivir-Dosis werden 30 ml (1½ Durchstechflaschen) Alpivab-Konzentrat und bei einer 200-mg-Dosis nur 20 ml (1 Durchstechflasche) benötigt. Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 50 kg können Bruchteile einer Durchstechflasche für eine angemessene Dosisanpassung erforderlich sein.
4. Geben Sie das gemessene Volumen des Alpivab-Konzentrats in das Infusionsbehältnis.
5. Verdünnen Sie die erforderliche Dosis des Alpivab-Konzentrats in einer Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder 4,5 mg/ml (0,45 %) oder in einer 5%-Dextrose- oder Ringer-Lactat-Lösung auf ein Volumen von 100 ml.
6. Geben Sie die verdünnte Lösung intravenös über 15 bis 30 Minuten.
7. Nach der Zubereitung einer verdünnten Alpivab-Lösung sofort anwenden oder bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufbewahren. Falls die verdünnte Alpivab-Lösung gekühlt wurde, lassen Sie diese Raumtemperatur annehmen. Wenden Sie diese dann sofort an.
8. Entsorgen Sie jede nicht angewendete verdünnte Lösung von Alpivab nach 24 Stunden.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.