

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicinal Product not authorised for sale in the United Kingdom
Produit Médicinal non autorisé en vente au Royaume-Uni
Medicamento no autorizado para su comercialización en el Reino Unido
Medicinal Product not authorised for sale in the United Kingdom
Produit Médicinal non autorisé en vente au Royaume-Uni
Medicamento no autorizado para su comercialización en el Reino Unido

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alpivab 200 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 20 ml de concentrado contiene 200 mg de peramivir.

1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de peramivir (base anhidra).

Excipientes con efecto conocido

Cada ml de concentrado contiene 0,154 milimol (mmol) de sodio, lo que equivale a 3,54 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alpivab está indicado para el tratamiento de la gripe no complicada en adultos y niños a partir de 2 años de edad (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Alpivab se debe administrar en una sola dosis intravenosa en las 48 horas siguientes al inicio de los síntomas gripales.

La dosis intravenosa única recomendada de peramivir depende de la edad y del peso corporal, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Dosis de peramivir en función de la edad y el peso corporal

Edad y peso corporal	Dosis única recomendada
Niños a partir de 2 años con un peso < 50 kg	12 mg/kg
Niños a partir de 2 años con un peso ≥ 50 kg	600 mg
Adultos y adolescentes (13 o más años de edad)	600 mg

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

La dosis debe reducirse en adultos y adolescentes (13 o más años de edad) con una tasa de filtración glomerular (TFG) absoluta inferior a 50 ml/min, como se muestra en la tabla 2 (ver secciones 4.4 y 5.2).

Tabla 2. Dosis de peramivir en adultos y adolescentes (a partir de 13 años y 50 kg) en función de la TFG absoluta

Tasa de filtración glomerular (TFG) absoluta*	Dosis única recomendada
≥50	600 mg
de 30 a 49	300 mg
de 10 a 29	200 mg

*TFG absoluta no ajustada respecto a la superficie corporal.

En adultos y adolescentes (a partir de 13 años de edad y 50 kg) con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis, peramivir se debe administrar después de la diálisis en una dosis ajustada según la función renal (tabla 2).

No se dispone de datos clínicos suficientes en niños y adolescentes menores de 13 años o con un peso corporal inferior a 50 kg con insuficiencia renal para poder hacer recomendaciones posológicas.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de peramivir en niños menores de 2 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Alpivab se administra mediante perfusión intravenosa durante 15 a 30 minutos. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad graves

Se han notificado reacciones anafilácticas y reacciones cutáneas graves (como eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson) con peramivir (ver sección 4.8). Si se produce una reacción de hipersensibilidad durante la perfusión de peramivir, se interrumpirá inmediatamente la perfusión y se instaurará un tratamiento adecuado.

Acontecimientos neuropsiquiátricos

Se han notificado síndrome confusional, alucinaciones y comportamiento anormal en pacientes con gripe que estaban recibiendo peramivir. Estos acontecimientos se notificaron principalmente en pacientes pediátricos y a menudo tuvieron un comienzo brusco y una resolución rápida. No se ha establecido la contribución de peramivir a estos acontecimientos. Hay que vigilar estrechamente a los pacientes con gripe en busca de signos que indiquen un comportamiento anormal.

Función renal reducida

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, insuficiencia prerrenal, trastorno renal, anuria, nefritis y aumento de la creatinina en sangre en pacientes con gripe tratados con peramivir. La mayoría de los casos se produjeron en pacientes de edad avanzada con enfermedades concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes. No se ha establecido la contribución de peramivir a estos acontecimientos. Hay que vigilar estrechamente la función renal de los pacientes con gripe y enfermedades ya existentes.

Limitaciones de los datos clínicos

La eficacia de peramivir como tratamiento en dosis única de la gripe no complicada se demostró en un único estudio controlado con placebo realizado en 300 pacientes adultos en Japón durante la temporada gripal de 2007/2008. La dosis intravenosa única recomendada de 600 mg redujo la mediana del tiempo hasta el alivio de los síntomas en 21 horas (ver sección 5.1).

Los datos disponibles no respaldan la conclusión de que peramivir sea eficaz en los pacientes con gripe B o en los pacientes con gripe complicada.

Resistencia a peramivir

Los virus de la gripe A/H1N1 que contienen la mutación H275Y son menos sensibles a peramivir y oseltamivir. En un ensayo clínico, no pudo demostrarse ningún beneficio clínico estadísticamente significativo para peramivir en comparación con placebo en pacientes infectados por el virus A/H1N1 que contenía la mutación H275Y. Se debe tener en cuenta la información disponible sobre la sensibilidad a los medicamentos contra la gripe a la hora de decidir si se utiliza peramivir (ver sección 5.1).

Riesgo de infecciones bacterianas

No existen pruebas de la eficacia de peramivir en ninguna enfermedad causada por agentes distintos de los virus de la gripe. Las infecciones bacterianas graves pueden comenzar con síntomas pseudogripales, coexistir con la gripe o aparecer como complicaciones durante la evolución de la gripe. No se ha demostrado que peramivir prevenga estas complicaciones.

Excipientes

Este medicamento contiene 212,4 mg de sodio por cada 3 viales, equivalente a 10,6 % de la ingesta diaria máxima de 2 g de sodio recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El potencial de interacciones de peramivir con otros medicamentos es bajo, según la vía de eliminación conocida de peramivir.

No se recomienda el uso de vacunas antigripales vivas atenuadas hasta 48 horas después de la administración de Alpivab debido a un riesgo teórico de que peramivir pueda reducir la inmunogenicidad de la vacuna.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de peramivir en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de peramivir durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos y toxicológicos disponibles en animales muestran que peramivir se excreta en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/evitar el tratamiento con peramivir tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de peramivir sobre la fertilidad. Peramivir no tuvo efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad en estudios con animales (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de peramivir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves más importantes asociadas a peramivir en los pacientes son anafilaxia y reacciones cutáneas, como eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.

En 467 sujetos adultos con gripe no complicada que recibieron una dosis intravenosa única de 600 mg de peramivir en ensayos clínicos, las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron disminución del recuento de neutrófilos (3,2 %) y náuseas (2,4 %).

Tabla de reacciones adversas

Los intervalos de frecuencia son: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 3. Reacciones adversas en estudios que han investigado peramivir para el tratamiento de la gripe no complicada en adultos

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa según la frecuencia*			
	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Recuento disminuido de neutrófilos			
Trastornos del sistema inmunitario				Reacción anafiláctica*, shock anafiláctico*

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa según la frecuencia*			
	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	Apetito disminuido, albúmina disminuida en sangre, cloruro elevado en sangre, glucosa disminuida en sangre, lactato deshidrogenasa sérica disminuida, potasio elevado en sangre, sodio elevado en sangre, ácido úrico elevado en sangre, proteínas totales elevadas.		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio		Comportamiento anormal*, delirio*
Trastornos del sistema nervioso		Hipoestesia, parestesias		
Trastornos oculares		Visión borrosa		
Trastornos cardíacos		Intervalo QT del electrocardiograma prolongado		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Dolor en la zona superior del abdomen, molestia abdominal, gastritis		
Trastornos hepatobiliares		Gamma-glutamyltransferasa elevada		Trastorno hepático*, alanina aminotransferasa elevada*, aspartato aminotransferasa elevada*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis, erupción medicamentosa, eccema, urticaria	Eritema multiforme	Dermatitis exfoliativa*, síndrome de Stevens-Johnson*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, creatina fosfoquinasa elevada en sangre		
Trastornos renales y urinarios		Urea elevada en sangre, presencia de sangre en la orina, presencia de urobilina en la orina, creatinina elevada en sangre, cuerpos cetónicos elevados en orina		Lesión renal aguda*, insuficiencia renal*
Trastornos generales y alteraciones en el		Molestias torácicas, fatiga		

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa según la frecuencia*			
	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
lugar de administración				

*Estos acontecimientos notificados durante el uso posterior a la autorización se produjeron con dosis y pautas posológicas distintas a las descritas en el RCP.

Pediatría

En sujetos pediátricos (de 2 a 17 años de edad) con gripe no complicada incluidos en un ensayo clínico, el perfil de seguridad de peramivir fue similar al observado en adultos. Las reacciones adversas frecuentes no notificadas en adultos fueron exantema en el punto de inyección, fiebre, hiperemia de la membrana timpánica, hiperactividad psicomotriz y prurito.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis aguda con peramivir en seres humanos. El tratamiento de una sobredosis debe consistir en medidas de apoyo generales, con vigilancia de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente.

Peramivir se elimina por excreción renal y puede eliminarse mediante hemodiálisis. No existe ningún antídoto específico para tratar una sobredosis de este medicamento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales para uso sistémico, inhibidores de la neuraminidasa, código ATC: J05AH03.

Mecanismo de acción

Peramivir es un inhibidor de la neuraminidasa del virus de la gripe, una enzima que libera partículas víricas de la membrana plasmática de las células infectadas y que también es importante para la entrada del virus en células no infectadas, lo que provoca una mayor propagación del virus infeccioso en el organismo.

Actividad *in vitro*

La inhibición de la neuraminidasa se produjo con concentraciones muy bajas de peramivir *in vitro*, con unos valores de la mediana de la concentración inhibitoria del 50 % (CI₅₀) de 0,13 nanomolar (nM) a 0,99 nM frente a cepas de la gripe A y B.

Resistencia

En un ensayo clínico con 245 sujetos infectados en el momento basal por virus de la gripe A/H1N1 con la mutación H275Y, los valores basales de la mediana de la IC₅₀ para peramivir, oseltamivir y zanamivir fueron de 51,0 nM, 487,6 nM y 0,95 nM, respectivamente.

En los ensayos clínicos, H275Y fue la única mutación surgida durante el tratamiento asociada a resistencia en el gen de la neuraminidasa que se produjo en el virus de más de un sujeto tratado con peramivir (en 9 de 481 [1,9 %] infectados por el virus de la gripe A/H1N1).

Resistencia cruzada

La sustitución H275Y se asocia a una menor sensibilidad a peramivir y oseltamivir. También puede producirse resistencia cruzada entre peramivir y cada uno de los componentes de oseltamivir y zanamivir.

Estudios clínicos

Gripe no complicada en adultos

En un ensayo aleatorizado, multicéntrico y doble ciego realizado en Japón se evaluó una sola administración intravenosa de peramivir en dosis de 300 mg o 600 mg o de placebo, administrados durante 30 minutos en sujetos de 20 a 64 años con gripe no complicada. Los sujetos eran elegibles si tenían fiebre mayor de 38 °C y un resultado positivo en la prueba rápida del virus de la gripe, junto con al menos dos de los síntomas siguientes: tos, síntomas nasales, dolor de garganta, mialgias, escalofríos/sudores, malestar general, cansancio o cefalea.

El tratamiento del estudio se inició en las 48 horas siguientes al inicio de los síntomas. Se pidió a los sujetos que participaron en el ensayo que evaluaran sus síntomas de gripe como «ausentes», «leves», «moderados» o «intensos» dos veces al día. La variable principal fue el tiempo hasta el alivio de los síntomas, que se definió como el número de horas desde el inicio del fármaco del estudio hasta el comienzo del período de 24 horas en el que los siete síntomas de gripe (tos, dolor de garganta, congestión nasal, cefalea, febrícula, mialgias y cansancio) estuvieron ausentes o presentes en un grado no superior a leve durante al menos 21,5 horas.

La población con gripe por intención de tratar (GIT) incluyó a 296 sujetos con gripe confirmada mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). De los 97 sujetos incluidos en el grupo tratado con 600 mg de peramivir, el 99 % estaban infectados por el virus de la gripe A (subtipos H1 y H3; 71 % y 26 %, respectivamente) y el 1 % por el virus de la gripe B. En el momento de la inclusión, el 85 % de los 296 sujetos tenían una puntuación combinada de síntomas gripales inferior a 15. La temperatura media en el momento de la inclusión era de 38,6 °C (axilar). Los resultados de eficacia principales se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Principales resultados de eficacia del estudio 0722T0621 (población GIT)

	Peramivir 600 mg N = 97	Placebo N = 100
Tiempo hasta el alivio de los síntomas, mediana (horas) (IC del 95 %)	59,9 (54,4, 68,1)	81,8 (68,0, 101,5)
Tiempo hasta la recuperación de una temperatura normal, mediana (horas) (IC del 95 %)	30,2 (25,9, 31,9)	42,4 (32,9, 46,5)

IC = intervalo de confianza.

Gripe no complicada en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad

La seguridad de peramivir se evaluó en un estudio aleatorizado y controlado con producto activo de 110 sujetos con gripe no complicada que recibieron tratamiento abierto con una dosis única de peramivir (600 mg en sujetos de 13 a 17 años y 12 mg/kg hasta una dosis máxima de 600 mg en sujetos de 2 a 12 años) u oseltamivir administrado por vía oral dos veces al día durante 5 días. La

población GTI estuvo formada por 84 sujetos con gripe confirmada mediante la técnica de PCR. De los 93 sujetos incluidos en el grupo tratado con peramivir, el 43 % estaban infectados por el virus de la gripe A (subtipos H1 y H3; 54 % y 46 %, respectivamente) y el 27 % por el virus de la gripe B. La aleatorización para recibir peramivir u oseltamivir se realizó en una proporción de 4:1. El tratamiento se administró o inició en las 48 horas siguientes al inicio de los síntomas gripales. La eficacia (tiempo hasta la resolución de la fiebre; tiempo hasta la resolución de los síntomas gripales, diseminación del virus, sensibilidad del virus) fue una variable secundaria.

Los sujetos tratados con peramivir presentaron una mediana del tiempo hasta el alivio de los síntomas gripales combinados de 79,0 horas y la mediana del tiempo hasta la recuperación de una temperatura normal (menos de 37 °C) fue de aproximadamente 40,0 horas.

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos en los que se administraron dosis intravenosas únicas de peramivir a pacientes con gripe no complicada participaron pocos sujetos de 65 o más años de edad (N = 10).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Alpivab en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la gripe (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los parámetros farmacocinéticos tras la administración intravenosa (IV) de peramivir (de 0,17 a 2 veces la dosis recomendada) mostraron una relación lineal entre la dosis y los parámetros de exposición (concentración sérica máxima [$C_{\text{máx}}$] y área bajo la curva [AUC]). Tras la administración intravenosa de una dosis única de 600 mg de peramivir durante 30 minutos, la $C_{\text{máx}}$ se alcanzó al final de la perfusión.

Distribución

La unión de peramivir a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* es inferior al 30 %. Según un análisis de farmacocinética poblacional, el volumen de distribución central fue de 12,56 l.

Biotransformación

Peramivir no experimenta un metabolismo significativo en los seres humanos.

Eliminación

La semivida de eliminación de peramivir tras la administración IV de una dosis única de 600 mg en sujetos sanos es de aproximadamente 20 horas. La principal vía de eliminación de peramivir es la renal. El aclaramiento renal de peramivir inalterado representa aproximadamente el 90 % del aclaramiento total.

Poblaciones especiales

Raza

En simulaciones de una dosis única de 600 mg, el AUC prevista en los asiáticos (AUC_{0-24} 88.800 ng•h/ml) fue ligeramente mayor que en los no asiáticos (AUC_{0-24} 77.200 ng•h/ml).

Sexo

La farmacocinética de peramivir tras una inyección intramuscular (IM) de 600 mg fue similar en varones y mujeres, con un $AUC_{0-\infty}$ de 76.600 ng•h/ml y 101.000 ng•h/ml, respectivamente, y una $C_{\text{máx}}$ de 27.760 ng/ml y 34.710 ng/ml, respectivamente.

Pediatría

La farmacocinética de peramivir se ha evaluado en un estudio en el que participaron sujetos pediátricos de 2 a 17 años de edad con gripe no complicada. En este estudio, la obtención de muestras para farmacocinética se limitó a unas 3 horas después de la administración de peramivir. La farmacocinética de peramivir fue semejante en sujetos de 2 a 17 años (administrados en dosis de 12 mg/kg o 600 mg según la edad y el peso corporal) y en adultos sanos (600 mg) (tabla 5).

Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos en sujetos pediátricos

Grupo de edad		N	C _{máx} (ng/ml)	AUC _{final} (ng•h/ml)
2 años - < 7 años	Media (DE)	28	53.600 (26.200)	74.000 (30.000)
	Media geométrica		47.400	68.100
	CV, %		48,9	40,6
7 años - < 13 años	Media (DE)	39	66.800 (35.400)	87.000 (40.800)
	Media geométrica		61200	81.000
	CV, %		53,0	46,8
13 años - < 18 años	Media (DE)	20	54.300 (17.900)	72.400 (20.000)
	Media geométrica		51.500	69.500
	CV, %		33,0	27,6
2 años - < 18 años	Media (DE)	87	59.700 (29.700)	79.500 (34.000)
	Media geométrica		54.200	74.000
	CV, %		49,8	42,7

DE = desviación estándar; CV = coeficiente de variación.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de peramivir se evaluó en 20 sujetos de edad avanzada (> 65 años de edad) después de recibir una dosis IV única de 4 mg/kg de peramivir. Los sujetos de edad avanzada incluidos tenían entre 65 y 79 años, con una edad media de 70,1 años, y un aclaramiento de creatinina (cálculo de Cockcroft-Gault) $Ac_{Cr_{cg}}$ de 82,8 ml/min a 197,9 ml/min. La farmacocinética en los sujetos de edad avanzada fue semejante a la de los sujetos de otros grupos de edad. Las concentraciones máximas medias de peramivir fueron aproximadamente un 10 % mayores en los sujetos de edad avanzada tras la administración de una dosis única en comparación con los adultos jóvenes (22.647 frente a 20.490 ng/ml, respectivamente). La exposición (AUC₀₋₁₂) a peramivir después de una dosis única fue aproximadamente un 33 % mayor en los sujetos de edad avanzada que en los adultos jóvenes (61.334 frente a 46.200 ng•h/ml, respectivamente).

Insuficiencia renal

En un estudio en el que participaron sujetos con diversos grados de insuficiencia renal y con función renal normal, se administró una dosis única de 2 mg/kg IV de peramivir. Se utilizaron las determinaciones de la creatinina sérica para calcular el aclaramiento de creatinina (ecuación de Cockcroft-Gault). El AUC_{0-∞} media aumentó un 28 %, un 302 % y un 412 % en los sujetos con un aclaramiento de creatinina de 50-79, 30-49 y 10-29 ml/min, respectivamente. La hemodiálisis iniciada 2 horas después de la administración redujo la exposición sistémica a peramivir entre un 73 % y un 81 %.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la farmacocinética de peramivir en sujetos con insuficiencia hepática. Debido a la vía de eliminación de peramivir, no cabe esperar alteraciones clínicamente relevantes de su farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Peramivir no fue teratogénico en los estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratas y conejos y no tuvo efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad en ratas con dosis de hasta 600 mg/kg/día, que equivalen a una exposición de aproximadamente 8 veces la obtenida con la dosis clínica recomendada en seres humanos. Sin embargo, en un estudio de desarrollo embriofetal en ratas, en el que las madres recibieron infusiones continuas de peramivir a partir del día 6-17 de gestación en dosis de 50, 400 o 1.000 mg/kg/día, se observaron aumentos relacionados con la dosis de la incidencia de acortamiento de las papilas renales y de dilatación de los uréteres. La importancia teratológica de estos hallazgos no está clara.

No se realizaron estudios de carcinogenicidad mediante inyección intravenosa de peramivir.

Peramivir no fue mutagénico ni clastogénico en una batería de estudios *in vitro* e *in vivo*.

Se observó necrosis renal aguda en conejos con dosis ≥ 200 mg/kg, y a través de numerosos estudios se estableció claramente una dosis sin acontecimientos adversos observados (NOAEL) de 100 mg/kg/día.

Se realizaron estudios de toxicidad oral de dos semanas de duración en ratas y conejos jóvenes, así como un estudio de toxicidad IV de cuatro semanas en ratas jóvenes. En general, se observó nefrotoxicidad en conejos, no se observó toxicidad inesperada y no se identificó ninguna otra toxicidad en los órganos diana en animales jóvenes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir:

5 años.

Tras la dilución:

Se ha demostrado que presenta estabilidad química y física durante 72 horas entre 5 °C y 25 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar de inmediato una vez diluido. Si no se utiliza de inmediato, el usuario será responsable de los períodos y condiciones de conservación previos al uso que, normalmente, no deben ir más allá de 24 horas entre 2 °C y 8 °C, salvo que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No refrigerar o congelar.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente (tipo I) con tapón de goma de bromobutilo recubierto, precinto de aluminio y tapa *flip-off*.

Tamaño de envase de 3 viales de un solo uso.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Durante la preparación de Alpivab se utilizará una técnica aséptica para evitar la contaminación microbiana inadvertida.

Deben seguirse los pasos siguientes para preparar una solución diluida de peramivir:

- Compruebe el precinto de cada vial. No utilizar si el precinto está roto o ausente.
- Inspeccionar visualmente el concentrado de peramivir 10 mg/ml. Debe ser incoloro y sin partículas.
- Si un paciente recibe 600 mg de peramivir, el volumen necesario de concentrado de peramivir es de 60 ml (3 viales de 20 ml cada uno). En el caso de una dosis de 300 mg de peramivir, se necesitan 30 ml (1½ viales) de concentrado de peramivir y para una dosis de 200 mg, solo 20 ml (1 vial). Pueden ser necesarias fracciones de un vial para realizar los ajustes necesarios de la dosis en niños con un peso corporal inferior a 50 kg.
- Añadir el volumen medido de concentrado de peramivir al recipiente de perfusión.
- Diluir la dosis necesaria de concentrado de peramivir en solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o 4,5 mg/ml (0,45 %), solución de dextrosa al 5 % o Ringer lactato hasta obtener un volumen de 100 ml.
- Administrar la solución diluida mediante perfusión intravenosa durante 15 a 30 minutos.
- Una vez preparada una solución diluida de peramivir, administrar inmediatamente o conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) durante un máximo de 24 horas. Si se ha refrigerado, dejar que la solución diluida de peramivir alcance la temperatura ambiente y, a continuación, administrar inmediatamente.
- Desechar la solución diluida de peramivir no utilizada después de 24 horas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioCryst Ireland Limited
Atlantic Avenue
Westpark Business Campus
Shannon
V14 YX01
Irlanda
Teléfono: +353 1223 3541
Correo electrónico: safety@biocryst.com

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1269/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

13/04/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinal Product not authorised for sale in the United Kingdom

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road
Speke
Liverpool
L24 9GR
REINO UNIDO

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias conforme a lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicinal Product not authorised for sale in the UK
Medicamento no autorizado para su comercialización en el Reino Unido
Medicament not authorised for sale in the UK
Medicamento no autorizzato per la vendita in Gran Bretagna
Medicinal Product not authorised for sale in the UK
Medicamento no autorizado para su comercialización en el Reino Unido
Medicament not authorised for sale in the UK
Medicamento no autorizzato per la vendita in Gran Bretagna

A. ETIQUETADO

Medicinal Product not authorised for sale in the United Kingdom
Medicamento con autorización anulada en el Reino Unido
Medicinal Product not authorised for sale in the United Kingdom
Medicamento con autorización anulada en el Reino Unido

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Alpivab 200 mg concentrado para solución para perfusión
Peramivir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml de concentrado contiene 10 mg de peramivir (base anhidra).
Cada vial de 20 ml contiene 200 mg de peramivir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
3 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Administración intravenosa tras su dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No refrigerar o congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

--

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1269/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL VIAL**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alpivab 200 mg concentrado para solución para perfusión
Peramivir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml de concentrado contiene 10 mg de peramivir (base anhidra).
Cada vial de 20 ml contiene 200 mg de peramivir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Administración intravenosa tras su dilución.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No refrigerar o congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

--

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1269/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

--

15. INSTRUCCIONES DE USO

--

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Medicinal Product not authorised for sale in the United Kingdom
Medicamento no autorizado para su comercialización en el Reino Unido
Medicinal Product not authorised for sale in the United Kingdom
Medicamento no autorizado para su comercialización en el Reino Unido

Prospecto: información para el paciente

Alpivab 200 mg concentrado para solución para perfusión peramivir

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Alpivab y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir Alpivab
3. Cómo se administra Alpivab
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Alpivab
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Alpivab y para qué se utiliza

Alpivab contiene el principio activo peramivir, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la neuraminidasa. Estos medicamentos impiden que el virus de la gripe se propague dentro del organismo.

Alpivab se utiliza para el tratamiento de adultos y niños de 2 años de edad en adelante con gripe que no es lo bastante grave como para requerir hospitalización.

2. Qué necesita saber antes de recibir Alpivab

No debe recibir Alpivab

- si es alérgico al peramivir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de recibir Alpivab si tiene una función renal reducida. Es posible que su médico tenga que ajustar la dosis.

Informe inmediatamente a su médico si experimenta reacciones cutáneas o alérgicas graves después de la administración de Alpivab. Los síntomas pueden consistir en hinchazón de la piel o la garganta, dificultad para respirar, erupción ampollosa o descamación de la piel. Ver sección 4.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta un comportamiento anormal después de la administración de Alpivab. Los síntomas pueden consistir en confusión, dificultad para pensar o alucinaciones. Ver sección 4.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Alpivab en niños menores de 2 años.

Otros medicamentos y Alpivab

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

No deben administrarse vacunas antigripales de virus vivos atenuados hasta 48 horas después del tratamiento con Alpivab. Esto se debe a que Alpivab podría mitigar el efecto de estas vacunas.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si está embarazada o en período de lactancia. Su médico le indicará si puede recibir Alpivab durante el embarazo, o si debe interrumpir la lactancia durante un breve período después de recibir Alpivab.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Alpivab modifique su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Alpivab contiene sodio

Este medicamento contiene 212,4 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada dosis, que consta de 3 viales. Esto equivale al 10,6 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo se administra Alpivab

Alpivab es administrado por un profesional sanitario como una dosis única en los 2 días siguientes al inicio de los síntomas gripales. Primero se diluye y a continuación se administra en una vena mediante perfusión (goteo) durante 15 a 30 minutos.

- Los adultos y los adolescentes (13 años o más) reciben 600 mg (3 viales de Alpivab).
- Los niños a partir de 2 años de edad que pesen 50 kg o más reciben 600 mg (3 viales de Alpivab).
- Los niños de 2 años que pesen menos de 50 kg reciben 12 mg por kg de peso corporal.
- Los pacientes con una función renal reducida podría ser necesario ajustar la dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si se produce alguno de los siguientes efectos adversos:

Raros, que pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:

- Erupción cutánea grave con o sin ampollas y fiebre.

Frecuencia no conocida, que no puede estimarse a partir de los datos disponibles:

- Reacciones cutáneas muy intensas, como síndrome de Stevens-Johnson y dermatitis exfoliativa.

Estas reacciones cutáneas son exantemas potencialmente mortales que cursan con fiebre y ampollas y que pueden afectar al revestimiento de la boca y los genitales.

- Reacciones alérgicas graves, como una reacción de shock alérgico grave con manifestaciones como erupción con picor, hinchazón de la garganta y la lengua, dificultad para respirar, mareo y vómitos.

Pueden aparecer otros efectos adversos con las siguientes frecuencias:

Frecuentes, que pueden afectar a 1 de cada 10 personas:

- Niveles bajos de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos.
- Aumento de la concentración de lactato deshidrogenasa en los análisis de sangre.
- Náuseas, vómitos.

Poco frecuentes, que pueden afectar a 1 de cada 100 personas:

- Disminución del apetito.
- Disminución de la albúmina, glucosa o lactato deshidrogenasa en los análisis de sangre.
- Aumento de los niveles de cloruro, potasio, sodio, ácido úrico, proteínas totales, gammaglutamiltransferasa, creatina fosfoquinasa, urea o creatinina en los análisis de sangre.
- Insomnio.
- Disminución del sentido del tacto o la sensibilidad.
- Alteraciones de la sensibilidad, como pinchazos, hormigueo y picor.
- Visión borrosa.
- Prolongación del tiempo de actividad ventricular, determinado en el ECG.
- Dolor en la parte superior del abdomen, molestias abdominales.
- Inflamación del revestimiento del estómago.
- Inflamación de la piel, eccema, erupción, urticaria.
- Dolor articular.
- Presencia de urobilina en la orina.
- Aumento de cuerpos cetónicos en la orina.
- Molestias torácicas, cansancio.

Frecuencia no conocida, que no puede estimarse a partir de los datos disponibles:

- Comportamiento anormal, síndrome confusional.
- Trastorno hepático.
- Aumento de las concentraciones de alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa en los análisis de sangre.
- Lesión renal aguda, disminución de la función renal.

Niños y adolescentes a partir de 2 años

Los efectos adversos fueron similares a los de los adultos, pero también se observaron los siguientes:

Frecuentes, que pueden afectar a 1 de cada 10 personas:

- Erupción en el lugar de inyección.
- Fiebre.
- Enrojecimiento de la membrana del tímpano.
- Inquietud.
- Picor.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Alpivab

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No refrigerar o congelar.

Una vez diluida, la solución de Alpivab preparada debe administrarse inmediatamente; de lo contrario, conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) durante un máximo de 24 horas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Alpivab

- El principio activo es el peramivir.
Cada vial de 20 ml contiene 200 mg de peramivir. 1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de peramivir (base anhidra).
- Los demás componentes son cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico (para ajustar el pH) e hidróxido de sodio (para ajustar el pH).

Aspecto del producto y contenido del envase

Alpivab es un concentrado transparente, incoloro y estéril para solución para perfusión. Se presenta en un vial de vidrio transparente con tapón de goma recubierto, precinto de aluminio y tapa *flip-off*.

Cada caja contiene 3 viales.

Titular de la autorización de comercialización

BioCryst Ireland Limited
Atlantic Avenue
Westpark Business Campus
Shannon
V14 YX01
Irlanda
Teléfono: +353 1223 3541
Correo electrónico: safety@biocryst.com

Responsable de la fabricación

Seqirus Vaccines Limited
Gaskill Road, Speke
Liverpool
L24 9GR
Reino Unido

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Utilizar una técnica aséptica durante la preparación de Alpivab para evitar la contaminación microbiana. La solución no contiene conservantes ni antibacterianos. No mezcle ni perfunda Alpivab junto con otros medicamentos de uso intravenoso.

Siga los pasos indicados a continuación para preparar una solución diluida de Alpivab:

1. Compruebe el precinto de cada vial. No utilice el vial si el precinto de apertura está roto o ausente.
2. Inspeccione el concentrado de Alpivab. Debe ser incoloro y sin partículas.
3. Si un paciente debe recibir 600 mg de peramivir, el volumen necesario de concentrado de Alpivab es de 60 ml (3 viales de 20 ml cada uno). Para preparar una dosis de 300 mg de peramivir, se necesitan 30 ml (1½ viales) de concentrado de Alpivab y para preparar una dosis de 200 mg, solo 20 ml (1 vial). Pueden ser necesarias fracciones de un vial para realizar los ajustes necesarios de la dosis en niños con un peso corporal inferior a 50 kg.
4. Añadir el volumen medido de concentrado de Alpivab al recipiente de infusión.
5. Diluir la dosis necesaria de concentrado de Alpivab en solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o 4,5 mg/ml (0,45 %), solución de dextrosa al 5 % o Ringer lactato hasta obtener un volumen de 100 ml.
6. Administrar la solución diluida mediante perfusión intravenosa durante 15 a 30 minutos.
7. Una vez preparada una solución de Alpivab diluida, administrar inmediatamente o conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) durante un máximo de 24 horas. Si se ha refrigerado, dejar que la solución de Alpivab diluida alcance la temperatura ambiente y, a continuación, administrar inmediatamente.
8. Desechar la solución diluida de Alpivab no utilizada después de 24 horas.

No se precisan requisitos especiales de eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.