

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

*Medicamento já não autorizado*

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Alpivab 200 mg concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de 20 ml de concentrado contém 200 mg de peramivir.  
1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 10 mg de peramivir (base anidra).

### Excipientes com efeito conhecido

Cada ml de concentrado contém 0,154 milimoles (mmol) de sódio, equivalentes a 3,54 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.  
Solução límpida e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Alpivab é indicado para o tratamento de gripe não complicada em adultos e crianças a partir dos 2 anos de idade (ver secções 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

Alpivab deve ser administrado como uma dose intravenosa única no período de 48 horas após o início dos sintomas de gripe.

A dose intravenosa única recomendada de peramivir depende da idade e do peso corporal, como mostrado na Tabela 1.

**Tabela 1: Dose de peramivir em função da idade e do peso corporal**

Idade e peso corporal	Dose única recomendada
Crianças a partir dos 2 anos de idade e peso corporal <50 kg	12 mg/kg
Crianças a partir dos 2 anos de idade e peso corporal ≥50 kg	600 mg
Adultos e adolescentes (com 13 ou mais anos de idade)	600 mg

*Idosos*

Não são necessários ajustes da dose em função da idade (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *Compromisso renal*

A dose deve ser reduzida em adultos e adolescentes (com 13 ou mais anos de idade) com uma taxa de filtração glomerular (TFG) absoluta inferior a 50 ml/min, como mostrado na Tabela 2 (ver secções 4.4 e 5.2).

**Tabela 2: Dose de peramivir para adultos e adolescentes (a partir dos 13 anos de idade e 50 kg) com base nos valores da TFG absoluta**

<b>Taxa de filtração glomerular (TFG) absoluta*</b>	<b>Dose única recomendada</b>
≥50	600 mg
30 a 49	300 mg
10 a 29	200 mg

\* TFG absoluta não ajustada à área de superfície corporal

Em adultos e adolescentes (a partir dos 13 anos de idade e 50 kg) com insuficiência renal crónica mantidos em hemodiálise, o peramivir deve ser administrado após diálise numa dose ajustada à função renal (Tabela 2).

Os dados clínicos disponíveis em crianças e adolescentes com menos de 13 anos de idade ou com peso corporal inferior a 50 kg com compromisso renal são insuficientes para se poder fazer qualquer recomendação posológica.

#### *Compromisso hepático*

Não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia do peramivir em crianças com menos de 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Alpivab é administrado por perfusão intravenosa durante 15 a 30 minutos.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Reações graves de hipersensibilidade

Foram notificadas reações anafiláticas e reações cutâneas graves (incluindo eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson) associadas ao peramivir (ver secção 4.8). Caso ocorra uma reação de hipersensibilidade durante a perfusão de peramivir, a perfusão deve ser imediatamente interrompida e devem ser tomadas medidas adequadas.

#### Acontecimentos neuropsiquiátricos

Foram notificados delírios, alucinações e comportamentos anormais em doentes com gripe que estavam a receber peramivir. Estes acontecimentos foram notificados sobretudo em doentes pediátricos e tiveram frequentemente um início repentino e uma resolução rápida. A contribuição do peramivir para estes acontecimentos não foi estabelecida. Os doentes com gripe devem ser monitorizados atentamente quanto a sinais de comportamento anormal.

### Função renal diminuída

Foram notificados casos de insuficiência renal aguda, insuficiência renal, insuficiência pré-renal, doença renal, anúria, nefrite e aumento da creatinina no sangue em doentes com gripe que estavam a receber peramivir. A maioria dos casos ocorreu em doentes idosos com comorbilidades e que tomavam múltiplos medicamentos concomitantes. A contribuição do peramivir para estes acontecimentos não foi estabelecida. Os doentes com gripe e doenças já existentes devem ser monitorizados atentamente quanto à função renal.

### Limitações dos dados clínicos

A eficácia do peramivir como tratamento de dose única para a gripe não complicada foi demonstrada num estudo único controlado com placebo realizado em 300 doentes adultos no Japão durante a época da gripe em 2007/2008. A administração por via intravenosa da dose única de 600 mg recomendada resultou numa redução de 21 horas no tempo médio até ao alívio dos sintomas (ver secção 5.1).

Os dados disponíveis não apoiam uma conclusão de que o peramivir é eficaz em doentes com o vírus da gripe B ou em doentes com gripe complicada.

### Resistência ao peramivir

Os vírus da gripe A/H1N1 que contêm a mutação H275Y têm uma suscetibilidade reduzida ao peramivir e ao oseltamivir. Num ensaio clínico, não foi possível demonstrar um benefício clínico estatisticamente significativo do peramivir, em comparação com o placebo, em doentes infetados com os vírus da gripe A/H1N1 que contêm a mutação H275Y. As informações disponíveis acerca da suscetibilidade dos vírus da gripe ao medicamento devem ser tidas em consideração no momento da decisão quanto à utilização do peramivir (ver secção 5.1).

### Risco de infeções bacterianas

Não existem evidências quanto à eficácia do peramivir em qualquer doença causada por outros agentes que não os vírus da gripe. As infeções bacterianas graves podem começar com sintomas de tipo gripal ou podem coexistir com, ou ocorrer como, complicações durante o curso da gripe. O peramivir não demonstrou prevenir tais complicações.

### Excipientes

Este medicamento contém 212,4 mg de sódio por 3 frascos para injetáveis, o que equivale a 10,6 % da dose diária máxima recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2 g de sódio para um adulto.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O potencial de interações do peramivir com outros medicamentos é baixo, com base na via de eliminação conhecida do peramivir.

Não se recomenda a utilização de vacinas vivas atenuadas contra a gripe até 48 horas após a administração de Alpivab, devido a um risco teórico de que o peramivir possa reduzir a imunogenicidade da vacina.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de peramivir em mulheres grávidas é limitada ou inexistente (menos de 300 resultados na gravidez).

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de peramivir durante a gravidez.

#### Amamentação

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de peramivir no leite (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com peramivir tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

#### Fertilidade

Não estão disponíveis dados em seres humanos sobre o efeito do peramivir na fertilidade. Nos estudos realizados em animais, não foi demonstrado qualquer efeito do peramivir sobre o acasalamento ou a fertilidade (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos do peramivir sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas graves mais importantes associadas ao peramivir em doentes são anafilaxia e reações cutâneas, incluindo eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson.

Entre 467 doentes adultos com gripe não complicada que receberam uma dose intravenosa única de 600 mg de peramivir nos ensaios clínicos, as reações adversas mais frequentemente observadas foram contagem de neutrófilos diminuída (3,2 %) e náuseas (2,4 %).

##### Tabela de reações adversas

As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), muito raras ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 3: Reações adversas nos estudos que investigaram o peramivir para o tratamento de gripe não complicada em adultos**

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Reações adversas de acordo com a frequência*			
	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático	contagem de neutrófilos diminuída			
Doenças do sistema imunitário				reação anafilática*, choque anafilático*

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Reações adversas de acordo com a frequência*			
	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Desconhecido
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	aumento dos níveis de lactato desidrogenase no sangue	diminuição do apetite, diminuição dos níveis de albumina no sangue, aumento dos níveis de cloretos no sangue, diminuição dos níveis de glicose no sangue, diminuição dos níveis de lactato desidrogenase no sangue, aumento dos níveis de potássio no sangue, aumento dos níveis de sódio no sangue, aumento dos níveis de ácido úrico no sangue, aumento dos níveis de proteínas totais		
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>		insónias		comportamentos anormais*, delírios*
<b>Doenças do sistema nervoso</b>		hipoestesia, parestesia		
<b>Afeções oculares</b>		visão turva		
<b>Cardiopatias</b>		prolongamento do intervalo QT no ECG		
<b>Doenças gastrointestinais</b>	náuseas, vômitos	dor abdominal superior, desconforto abdominal, gastrite		
<b>Afeções hepatobiliares</b>		aumento dos níveis de gama-glutamyltransferase		doença hepática*, aumento dos níveis de alanina aminotransferase *, aumento dos níveis de aspartato aminotransferase *
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		dermatite, erupção medicamentosa, eczema, urticária	eritema multiforme	dermatite esfoliativa*, síndrome de Stevens-Johnson *
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		artralgia, aumento dos níveis de creatina fosfoquinase no sangue		
<b>Doenças renais e urinárias</b>		aumento dos níveis de ureia no sangue, presença de sangue na urina, presença de urobilina na urina, aumento da creatinina		lesão renal aguda*, compromisso renal*

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Reações adversas de acordo com a frequência*			
	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Desconhecido
		sérica, aumento de corpos cetônicos na urina		
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		desconforto torácico, fadiga		

\* Estes acontecimentos notificados com base na utilização pós-autorização de introdução no mercado ocorreram com dosagens e esquemas posológicos diferentes dos descritos no RCM.

#### *População pediátrica*

Num ensaio clínico que incluiu doentes pediátricos (dos 2 aos 17 anos de idade) com gripe não complicada, o perfil de segurança do peramivir foi semelhante ao notificado em adultos. As reações adversas frequentes não notificadas em adultos foram erupção cutânea no local da injeção, piroxia, hiperemia da membrana timpânica, hiperatividade psicomotora e prurido.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

Não existe experiência de sobredosagem aguda com o peramivir em seres humanos. O tratamento de uma sobredosagem deve englobar medidas gerais de suporte, incluindo a monitorização dos sinais vitais e a observação do estado clínico do doente.

O peramivir é eliminado do organismo por excreção renal e pode ser eliminado por hemodiálise. Não existe um antídoto específico para tratar uma sobredosagem deste medicamento.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistémico, inibidores da neuraminidase, código ATC: J05AH03

#### Mecanismo de ação

O peramivir é um inibidor da neuraminidase do vírus da gripe, uma enzima que liberta partículas virais da membrana plasmática das células infetadas, sendo igualmente importante para a entrada do vírus em células não infetadas, o que causa uma maior propagação do vírus no organismo.

#### Atividade *in vitro*

A inibição da neuraminidase ocorreu com concentrações muito baixas de peramivir *in vitro*, com valores da concentração inibitória média de 50 % (CI<sub>50</sub>) de 0,13 a 0,99 nanomolares (nM) contra as estirpes A e B do vírus da gripe.

### Resistência

Num ensaio clínico no qual 245 indivíduos estavam infetados com o vírus da gripe A/H1N1 com a mutação H275Y na avaliação inicial, os valores basais médios da  $CI_{50}$  para o peramivir, o oseltamivir e o zanamivir foram de 51,0 nM, 487,6 nM e 0,95 nM, respetivamente.

Nos ensaios clínicos, a mutação H275Y foi a única mutação associada a resistência emergente do tratamento no gene da neuraminidase que ocorreu em vírus obtidos de mais do que um indivíduo tratado com peramivir (em 9 de 481 [1,9 %] infetados pelo vírus da gripe A/H1N1).

### Resistência cruzada

A substituição H275Y está associada a uma menor suscetibilidade ao peramivir e ao oseltamivir. Também pode ocorrer resistência cruzada entre o peramivir e oseltamivir e zanamivir.

### Estudos clínicos

#### Gripe não complicada em adultos

Um ensaio aleatorizado, multicêntrico e em dupla ocultação realizado no Japão avaliou uma administração intravenosa única de 300 mg ou 600 mg de peramivir ou placebo, administrados durante 30 minutos, em doentes dos 20 aos 64 anos de idade com gripe não complicada. Os doentes eram elegíveis se tivessem febre acima de 38 °C e um teste rápido positivo para a presença do antígeno do vírus da gripe, acompanhados de pelo menos dois dos seguintes sintomas: tosse, sintomas nasais, garganta inflamada, mialgia, arrepios/suores, mal-estar, fadiga ou cefaleia.

O tratamento em estudo foi iniciado no período de 48 horas após o início dos sintomas. Os doentes que participaram no ensaio tinham de autoavaliar os sintomas da gripe como «nenhum», «ligeiro», «moderado» ou «grave», duas vezes por dia. O *endpoint* primário (tempo até ao alívio dos sintomas) foi definido como o número de horas desde o início da administração do medicamento em estudo até ao início do período de 24 horas no qual todos os sete sintomas de gripe (tosse, garganta inflamada, congestão nasal, cefaleia, estado febril, mialgia e fadiga) estivessem ausentes ou presentes a um nível não superior a «ligeiro» durante pelo menos 21,5 horas.

A população «intenção de tratar a gripe» (*intent to treat influenza*, ITTI) incluiu 296 doentes com gripe confirmada por reação em cadeia da polimerase (PCR). Entre os 97 doentes incluídos no grupo de dose de 600 mg de peramivir, 95 % estavam infetados com o vírus da gripe A (subtipos H1 e H3; 71 % e 26 %, respetivamente) e 5 % com o vírus da gripe B. No recrutamento, 85 % dos 296 doentes apresentavam uma pontuação composta dos sintomas de gripe <15. A temperatura média no recrutamento era de 38,6 °C (axilar). Os principais resultados de eficácia são apresentados na Tabela 4.

**Tabela 4: Principais resultados de eficácia do estudo 0722T0621 (população ITTI)**

	Peramivir 600 mg n = 97	Placebo n = 100
Tempo até ao alívio dos sintomas média (horas) (IC 95 %)	59,9 (54,4; 68,1)	81,8 (68,0; 101,5)
Tempo até à recuperação da temperatura normal média (horas) (IC 95 %)	30,2 (25,9; 31,9)	42,4 (32,9; 46,5)

IC = intervalo de confiança

#### Gripe não complicada em doentes pediátricos dos 2 aos 17 anos de idade

A segurança do peramivir foi avaliada num estudo aleatorizado, controlado com comparador ativo, em 110 doentes com gripe não complicada que receberam tratamento sem ocultação com uma dose única de peramivir (600 mg em doentes dos 13 aos 17 anos de idade e 12 mg/kg até uma dose máxima de 600 mg em doentes dos 2 aos 12 anos de idade) ou oseltamivir administrado por via oral, duas vezes

por dia, durante 5 dias. A população ITTI incluiu 84 doentes com gripe confirmada por PCR. Entre os 93 doentes incluídos no grupo de dose de peramivir, 43 % estavam infetados com o vírus da gripe A (subtipos H1 e H3; 54 % e 46 %, respetivamente) e 27 % com o vírus da gripe B. A aleatorização foi de 4:1 para peramivir e oseltamivir. O tratamento foi administrado ou iniciado no período de 48 horas após o início dos sintomas de gripe. A eficácia (tempo até à resolução da febre; tempo até à resolução dos sintomas de gripe, excreção viral, suscetibilidade do vírus) constituiu um *endpoint* secundário.

Os doentes que receberam o peramivir apresentaram um tempo médio até ao alívio dos seus sintomas combinados de gripe de 79,0 horas, e o tempo médio até à recuperação da temperatura normal (inferior a 37 °C) foi de aproximadamente 40,0 horas.

#### *Doentes idosos*

Os ensaios clínicos nos quais foram administradas doses únicas de peramivir por via intravenosa em doentes com gripe não complicada incluíram alguns doentes com 65 ou mais anos de idade (n = 10).

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Alpivab em um ou mais subgrupos da população pediátrica para o tratamento da gripe (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Os parâmetros farmacocinéticos após a administração intravenosa (IV) de peramivir (0,17 a 2 vezes a dose recomendada) mostraram uma relação linear entre a dose e os parâmetros de exposição (concentração sérica máxima [ $C_{\text{máx}}$ ] e área sob a curva [AUC]). Após a administração intravenosa de uma dose única de 600 mg de peramivir durante 30 minutos, a  $C_{\text{máx}}$  foi atingida no fim da perfusão.

### Distribuição

A ligação *in vitro* do peramivir às proteínas do plasma humano é inferior a 30 %. Com base numa análise farmacocinética populacional, o volume de distribuição central foi de 12,56 l.

### Biotransformação

O peramivir não é metabolizado de modo significativo em seres humanos.

### Eliminação

A semivida de eliminação do peramivir após administração IV de uma dose única de 600 mg em indivíduos saudáveis é de aproximadamente 20 horas. A principal via de eliminação do peramivir é a via renal. A depuração renal de peramivir inalterado representa cerca de 90 % da depuração total.

### Populações especiais

#### *Raça*

Em simulações de uma dose única de 600 mg, a AUC prevista em asiáticos ( $AUC_{0-24}$  88 800 ng•h/ml) foi ligeiramente superior, em comparação com não asiáticos ( $AUC_{0-24}$  77 200 ng•h/ml).

#### *Sexo*

A farmacocinética do peramivir após uma injeção intramuscular (IM) de 600 mg foi semelhante em homens e mulheres com  $AUC_{0-\infty}$  de 76 600 ng•h/ml e 101 000 ng•h/ml, respetivamente, e  $C_{\text{máx}}$  de 27 760 ng/ml e 34 710 ng/ml, respetivamente.

#### *População pediátrica*

A farmacocinética do peramivir foi avaliada num estudo em doentes pediátricos dos 2 aos 17 anos de idade com gripe não complicada. Neste estudo, a amostragem farmacocinética foi limitada a

aproximadamente 3 horas após a administração do peramivir. A farmacocinética do peramivir em doentes dos 2 aos 17 anos de idade (que receberam 12 mg/kg ou 600 mg em função da idade e do peso corporal) e em adultos saudáveis (que receberam 600 mg) foi semelhante (Tabela 5).

**Tabela 5: Parâmetros farmacocinéticos na população pediátrica**

Faixa etária		N	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	AUC <sub>last</sub> (ng•h/ml)
2 anos - <7 anos	Média (DP)	28	53 600 (26 200)	74 000 (30 000)
	Média geométrica		47 400	68 100
	% CV		48,9	40,6
7 anos - <13 anos	Média (DP)	39	66 800 (35 400)	87 000 (40 800)
	Média geométrica		61 200	81 000
	% CV		53,0	46,8
13 anos - <18 anos	Média (DP)	20	54 300 (17 900)	72 400 (20 000)
	Média geométrica		51 500	69 500
	% CV		33,0	27,6
2 anos - <18 anos	Média (DP)	87	59 700 (29 700)	79 500 (34 000)
	Média geométrica		54 200	74 000
	% CV		49,8	42,7

DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação

#### *Idosos*

A farmacocinética do peramivir foi avaliada em 20 doentes idosos (>65 anos de idade) após a administração IV de uma dose única de 4 mg/kg de peramivir. Os doentes idosos incluídos tinham entre 65 e 79 anos de idade, com uma média de idades de 70,1 anos e uma depuração da creatinina (equação de Cockcroft-Gault) CrCl<sub>cg</sub> que variava entre 82,8 ml/min e 197,9 ml/min. A farmacocinética em doentes idosos foi semelhante à de doentes não idosos. As concentrações máximas médias de peramivir foram aproximadamente 10% maiores em doentes idosos após a administração de uma dose única, em comparação com jovens adultos (22 647 vs. 20 490 ng/ml, respetivamente). A exposição (AUC<sub>0-12</sub>) ao peramivir após a administração de uma dose única foi aproximadamente 33% maior em doentes idosos, em comparação com jovens adultos (61 334 vs. 46 200 ng•h/ml, respetivamente).

#### *Compromisso renal*

Num estudo em indivíduos com vários graus de compromisso renal e indivíduos com função renal normal, foi administrada por via intravenosa uma dose única de 2 mg/kg de peramivir. Foram utilizadas medições de creatinina sérica para calcular a depuração da creatinina (equação de Cockcroft-Gault). A AUC<sub>0-∞</sub> média aumentou 28%, 302% e 412% em indivíduos com depuração da creatinina de 50-79, 30-49 e 10-29 ml/min, respetivamente. A hemodiálise iniciada 2 horas após a administração da dose reduziu a exposição sistémica do peramivir em 73 a 81%.

#### *Compromisso hepático*

A farmacocinética do peramivir em indivíduos com compromisso hepático não foi estudada. Não são esperadas alterações clinicamente relevantes na farmacocinética do peramivir em doentes com compromisso hepático, tendo em conta a via de eliminação do peramivir.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

O peramivir não foi teratogénico nos estudos de desenvolvimento embrionário e fetal em ratos e coelhos, e não teve efeitos sobre o acasalamento ou a fertilidade em ratos com doses de até 600 mg/kg/dia, nos quais as exposições foram aproximadamente 8 vezes as dos seres humanos na dose clinicamente recomendada. No entanto, num estudo de desenvolvimento embrionário e fetal em ratos, no qual as progenitoras receberam perfusões contínuas de peramivir a partir do dia 6-17 de gestação com doses de 50, 400 ou 1000 mg/kg/dia, foram observados aumentos relacionados com a dose na incidência da redução das papilas renais e dilatação dos ureteres. A importância teratológica destes resultados não é clara.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com peramivir administrado por injeção intravenosa.

O peramivir não demonstrou atividade mutagénica ou clastogénica numa série de ensaios *in vitro* e *in vivo*.

Verificou-se necrose renal aguda em coelhos com doses  $\geq 200$  mg/kg, com um claro nível sem efeitos adversos observáveis (*no observed adverse effect level*, NOAEL) estabelecido em vários estudos com doses de 100 mg/kg/dia.

Foram realizados estudos de toxicidade oral de duas semanas em ratos e coelhos jovens e um estudo de toxicidade intravenosa de quatro semanas em ratos jovens. De um modo geral, foi observada nefrotoxicidade em coelhos, não foi observada qualquer toxicidade inesperada e não foi identificada qualquer outra toxicidade em órgãos-alvo em animais jovens.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

### 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### 6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da abertura

5 anos

Após a diluição

Foi demonstrada a estabilidade química e física durante a utilização por 72 horas a 5 °C e 25 °C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a diluição. Caso não seja imediatamente utilizado, os tempos de conservação em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas entre 2 °C e 8 °C, a não ser que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não refrigerar ou congelar.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis de vidro transparente (tipo I) com uma rolha de borracha de bromobutilo revestida, selo de alumínio e cápsula amovível.

Apresentação: 3 frascos para injetáveis de utilização única.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Durante a preparação de Alpivab, deve utilizar-se uma técnica asséptica para prevenção de contaminação microbiana inadvertida.

Devem ser seguidos os seguintes passos para preparar uma solução diluída de peramivir:

- Verificar o selo de cada frasco para injetáveis. Não utilizar se a abertura do selo estiver quebrada ou em falta.
- Inspeccionar visualmente o concentrado de 10 mg/ml de peramivir. Deve ser incolor e sem partículas.
- Se um doente receber 600 mg de peramivir, o volume necessário de concentrado de peramivir é de 60 ml (3 frascos para injetáveis com 20 ml cada). No caso de uma dose de 300 mg de peramivir, são necessários 30 ml (1½ frascos para injetáveis) de concentrado de peramivir, e para uma dose de 200 mg, apenas 20 ml (1 frasco para injetáveis). Podem ser necessárias porções de um frasco para injetáveis para ajustes adequados da dose em crianças com um peso corporal inferior a 50 kg.
- Adicionar o volume medido de concentrado de peramivir no recipiente para perfusão.
- Diluir a dose necessária de concentrado de peramivir em solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou 4,5 mg/ml (0,45 %), dextrose 5 % ou solução de lactato de Ringer para um volume de 100 ml.
- Administrar a solução diluída por perfusão intravenosa durante 15 a 30 minutos.
- Assim que a solução diluída de peramivir tiver sido preparada, administrar imediatamente ou conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C) durante até 24 horas. Se refrigerada, permitir que a solução diluída de peramivir atinja a temperatura ambiente e administrar imediatamente.
- Eliminar qualquer solução diluída de peramivir não utilizada após 24 horas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1269/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

13/04/2018

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de Gestão de Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

**A. ROTULAGEM**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Alpivab 200 mg concentrado para solução para perfusão  
peramivir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 ml de concentrado contém 10 mg de peramivir (base anidra).  
Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 200 mg de peramivir.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio  
Água para preparações injetáveis  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão  
3 frascos para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa após diluição

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não refrigerar ou congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

--

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1269/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO  
RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Alpivab 200 mg concentrado para solução para perfusão  
peramivir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 ml de concentrado contém 10 mg de peramivir (base anidra).  
Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 200 mg de peramivir.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio  
Água para preparações injetáveis  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa após diluição

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não refrigerar ou congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

--

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1269/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

--

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

--

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Alpivab 200 mg concentrado para solução para perfusão peramivir

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Alpivab e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Alpivab
3. Como é administrado Alpivab
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Alpivab
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Alpivab e para que é utilizado

Alpivab contém a substância ativa peramivir que pertence a um grupo de medicamentos denominados «inibidores da neuraminidase». Estes medicamentos impedem o vírus da gripe de se propagar no organismo.

Alpivab é utilizado no tratamento de adultos e crianças a partir dos 2 anos de idade com gripe que não seja suficientemente grave para exigir hospitalização.

#### 2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Alpivab

##### Não deve receber Alpivab

- se tem alergia ao peramivir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado Alpivab, se tiver função renal (dos rins) diminuída. O seu médico poderá ter de ajustar a dose.

Informe imediatamente o seu médico se sofrer reações cutâneas (na pele) ou alérgicas graves após a administração de Alpivab. Os sintomas podem incluir inchaço da pele ou da garganta, dificuldade em respirar, erupção na pele com bolhas ou descamação da pele. Ver secção 4.

Informe imediatamente o seu médico se apresentar comportamentos anormais após a administração de Alpivab. Os sintomas podem incluir confusão, dificuldade em pensar ou alucinações. Ver secção 4.

### **Crianças e adolescentes**

Alpivab não é recomendado em crianças com menos de 2 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Alpivab**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Não devem ser administradas vacinas vivas atenuadas contra a gripe até 48 horas após o tratamento com Alpivab. Tal deve-se ao facto de Alpivab poder impedir que estas vacinas surtam o efeito desejado.

### **Gravidez e amamentação**

Informe o seu médico se estiver grávida ou a amamentar. O seu médico decidirá se Alpivab lhe pode ser administrado durante a gravidez, ou se deve interromper a amamentação durante um curto período de tempo após a administração de Alpivab.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não se prevê que Alpivab afete a sua capacidade de conduzir veículos ou utilizar máquinas.

### **Alpivab contém sódio**

Este medicamento contém 212,4 mg de sódio (componente principal do sal de mesa/cozinha) por dose, consistindo em 3 frascos para injetáveis. Isto equivale a 19,6 % da dose máxima diária recomendada de sódio para um adulto.

## **3. Como é administrado Alpivab**

Alpivab é administrado por um profissional de saúde como uma dose única no período de 2 dias após o início dos sintomas de gripe. É diluído e administrado por perfusão (administração gota a gota) numa veia durante 15 a 30 minutos.

- Os adultos e adolescentes (com 13 ou mais anos de idade) recebem 600 mg (3 frascos para injetáveis de Alpivab).
- As crianças a partir dos 2 anos de idade que pesem 50 kg ou mais recebem 600 mg (3 frascos para injetáveis de Alpivab).
- As crianças a partir dos 2 anos de idade que pesem menos de 50 kg recebem 12 mg por kg de peso corporal.
- Poderá ser necessário reduzir a dose em doentes com função renal diminuída.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Contacte imediatamente o seu médico** se ocorrer algum dos seguintes efeitos secundários:

**Raros** (podem afetar 1 em cada 1000 pessoas):

- erupção cutânea grave com ou sem bolhas e febre

**Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- reações cutâneas muito graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e dermatite esfoliativa. Estas reações cutâneas são erupções potencialmente fatais com febre e bolhas, e podem afetar o revestimento da boca e os genitais.
- reações alérgicas graves, incluindo reação alérgica grave de choque com características como erupção cutânea com comichão, inchaço da garganta e da língua, dificuldade em respirar, vertigens e vômitos

Os outros efeitos secundários ocorrem com as seguintes frequências:

**Frequentes** (podem afetar 1 em cada 10 pessoas):

- níveis baixos de um tipo de glóbulos brancos denominados neutrófilos
- análises ao sangue que mostram níveis aumentados de lactato desidrogenase
- náuseas (enjoo), vômitos

**Pouco frequentes** (podem afetar 1 em cada 100 pessoas):

- diminuição do apetite
- análises ao sangue que mostram níveis diminuídos de albumina, glicose, lactato desidrogenase
- análises ao sangue que mostram níveis aumentados de cloretos, potássio, sódio, ácido úrico, proteínas totais, gama-glutamyltransferase, creatina fosfoquinase, uréia, creatinina
- falta de sono
- diminuição do sentido do tato ou da sensibilidade
- sensações anómalas, como picadas, formigueiro e comichão
- visão turva
- tempo prolongado da atividade dos ventrículos do coração, medida no ECG
- dor abdominal superior, desconforto abdominal
- inflamação do revestimento do estômago
- inflamação da pele, eczema, erupção cutânea, urticária
- dor nas articulações
- presença de urobilina na urina
- aumento do nível de corpos cetónicos na urina
- desconforto torácico, fadiga

**Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- comportamentos anormais, delírios
- doença do fígado
- análises ao sangue que mostram níveis aumentados de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase
- lesão renal aguda, função renal diminuída

### **Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade**

Os efeitos secundários foram semelhantes aos observados em adultos, mas incluíram também os seguintes:

**Frequentes** (podem afetar 1 em cada 10 pessoas):

- erupção cutânea no local da injeção
- febre
- vermelhidão da membrana do tímpano
- inquietação
- comichão

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários

diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Alpivab

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não refrigerar ou congelar.

A solução de Alpivab preparada deve ser administrada imediatamente após a diluição; caso contrário, conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C) até 24 horas.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Alpivab

- A substância ativa é o peramivir.  
Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 200 mg de peramivir. 1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 10 mg de peramivir (base anidra).
- Os outros componentes são cloreto de sódio, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH).

### Qual o aspeto de Alpivab e conteúdo da embalagem

Alpivab é um concentrado límpido, incolor e estéril para solução para perfusão. É fornecido num frasco para injetáveis de vidro transparente com uma rolha de borracha revestida, selo de alumínio e cápsula amovível.

Cada embalagem contém 3 frascos para injetáveis.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BioCryst Ireland Limited  
Atlantic Avenue  
Westpark Business Campus  
Shannon  
V14 YX01  
Irlanda  
Tel.: +353 1223 3541  
E-mail: [safety@biocryst.com](mailto:safety@biocryst.com)

### Fabricante

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

Utilizar uma técnica asséptica durante a preparação de Alpivab para evitar a contaminação microbiana. A solução não contém conservantes nem agentes antibacterianos. Não misturar ou co-perfundir Alpivab com outros medicamentos administrados por via intravenosa.

Seguir os passos indicados abaixo na ordem apresentada para preparar uma solução diluída de Alpivab:

1. Verificar o selo de cada frasco para injetáveis. Não utilizar se a abertura do selo estiver quebrada ou em falta.
2. Inspeccionar o concentrado de Alpivab. Deve ser incolor e sem partículas.
3. Se um doente receber 600 mg de peramivir, o volume necessário de concentrado de Alpivab é de 60 ml (3 frascos para injetáveis de 20 ml cada). No caso de uma dose de 300 mg de peramivir, são necessários 30 ml (1½ frascos para injetáveis) de concentrado de Alpivab, e para uma dose de 200 mg, apenas 20 ml (1 frasco para injetáveis). Podem ser necessárias porções de um frasco para injetáveis para ajustes adequados da dose em crianças com um peso corporal inferior a 50 kg.
4. Adicionar o volume medido de concentrado de Alpivab no recipiente para perfusão.
5. Diluir a dose necessária de concentrado de Alpivab em solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou 4,5 mg/ml (0,45 %), dextrose 5 % ou solução de lactato de Ringer para um volume de 100 ml.
6. Administrar a solução diluída por perfusão intravenosa durante 15 a 30 minutos.
7. Assim que a solução diluída de Alpivab tiver sido preparada, administrar imediatamente ou conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C) durante até 24 horas. Se refrigerada, permitir que a solução diluída de Alpivab atinja a temperatura ambiente e administrar imediatamente.
8. Eliminar qualquer solução diluída de Alpivab não utilizada após 24 horas.

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.