

Medicamento con autorización anulada

ANEXO 1

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ 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

Glybera 3 x 10¹² copias genómicas/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Alipogén tiparvec contiene una variante del gen de la lipoproteína lipasa (LPL) humana, LPL^{S447X}, unida a un vector. El vector está formado por una cubierta proteínica derivada del virus adenoasociado de serotipo 1 (AAV1), el promotor del citomegalovirus (CMV), un elemento regulador postranscripcional del virus de la hepatitis de la marmota y repeticiones terminales invertidas derivadas del AAV2. Alipogén tiparvec se produce utilizando células de insectos y tecnología de baculovirus recombinante.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial de alipogén tiparvec contiene 1 ml extraíble de solución, con 3 x 10¹² copias genómicas (cg).

Cada envase específico de un paciente contiene el número suficiente de viales para el tratamiento de ese paciente con 1 x 10¹² cg de LPL^{S447X} por kg de peso corporal.

Excipiente con efecto conocido:

Este medicamento contiene entre 47,5 mg de sodio por administración en 27 puntos de inyección y 105,6 mg de sodio por administración en 60 puntos de inyección.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente o ligeramente opalescente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Glybera está indicado en pacientes adultos con diagnóstico de deficiencia de lipoproteína lipasa (DLPL) hereditaria que hayan presentado ataques graves o múltiples de pancreatitis a pesar de seguir una dieta baja en grasas. El diagnóstico de DLPL debe confirmarse mediante análisis genéticos. La indicación se limita a pacientes con niveles detectables de proteína LPL (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

Glybera solo debe utilizarse cuando el diagnóstico de DLPL se haya confirmado mediante una prueba genética adecuada (ver sección 5.1).

El tratamiento con Glybera debe ser prescrito y administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con DLPL y en la administración de terapia génica tras consulta con el paciente. Durante la administración de Glybera se debe disponer siempre de forma inmediata de tratamiento y supervisión médicos adecuados, en caso de que se produzca un cuadro anafiláctico tras la administración.

Posología

La dosis máxima total de Glybera que puede administrarse es de 1×10^{12} cg/kg de peso corporal.

Glybera está autorizado solo para un tratamiento único. No se dispone de datos sobre la administración repetida de Glybera, por lo que no puede recomendarse su re-administración.

Glybera se administra mediante una única serie de inyecciones intramusculares en las piernas. La dosis en cada punto de inyección es de $1,5 \times 10^{12}$ cg, o 0,5 ml de solución inyectable. En cada punto de inyección, se debe utilizar 1 jeringa de 1 ml con líneas de marcado de 0,5 ml de volumen claramente identificadas. Los volúmenes no deben exceder de 0,5 ml en cada punto de inyección. No se deben utilizar las jeringas más de una vez.

El tratamiento debe vigilarse midiendo la respuesta de los anticuerpos neutralizantes y las células T contra AAV1 y LPLS447X y la respuesta de las células T al inicio del tratamiento y a los 6 y 12 meses después del tratamiento.

Para calcular el número de viales, se debe determinar el peso del paciente ajustándolo al kilo entero más próximo. El peso del paciente se divide entre 3 y se redondea al número entero superior más próximo. Este es el número de viales que se debe administrar.

Para calcular el número de puntos de inyección y el número de jeringas, se determina el peso del paciente en kg y se redondea al número entero más próximo. El peso del paciente se divide por 3, a continuación, sin redondear este número, se multiplica por 2 y la cifra resultante, se redondea al siguiente número entero más alto. Este es el número de puntos de inyección y el número total de jeringas (cada una llenada con 0,5 ml) que se requieren para el tratamiento del paciente.

En la tabla siguiente se muestran algunos ejemplos de pautas posológicas habituales basadas en el peso corporal de los pacientes:

Peso corporal (kg)	Número de viales (1 ml)	Número de jeringas de 1 ml (cada una llenada con 0,5 ml)	Número de puntos de inyección
40	14	27	27
50	17	34	34
60	20	40	40
65	22	44	44
70	24	47	47
75	25	50	50
80	27	54	54
90	30	60	60

Desde tres días antes y hasta 12 semanas después de la administración de Glybera, se recomienda administrar un régimen inmunodepresor: ciclosporina (3 mg/kg/día) y micofenolato mofetilo (2 x 1 g/día).

Además, media hora antes de la inyección de Glybera se debe administrar un bolo intravenoso de 1 mg/kg de metilprednisolona (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Glybera en niños y adolescentes menores de

18 años. No hay datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia con el uso de Glybera en personas de edad avanzada es limitada. No es necesario ajustar la dosis de Glybera en esta población.

Puede ser necesario ajustar la dosis de inmunodepresores.

Insuficiencia renal o insuficiencia hepática

La experiencia con el uso de Glybera en pacientes con insuficiencia renal o hepática es limitada. No es necesario ajustar la dosis de Glybera.

Forma de administración

Mediante inyección intramuscular, el paciente recibirá múltiples inyecciones de 0,5 ml (una inyección por jeringa), distribuidas en los músculos de los muslos y las piernas, en condiciones asépticas, como por ejemplo con solución yodada.

Se recomienda anestesia raquídea o regional antes de la administración intramuscular del medicamento, debido al número de inyecciones necesarias. Si existe alguna contraindicación para ese procedimiento, se recomienda en su lugar sedación profunda.

En ninguna circunstancia se debe administrar Glybera por vía intravascular (ver sección 4.4)

Para garantizar la inyección intramuscular, se recomienda un procedimiento de inyección guiado por medios ecográficos o electrofisiológicos.

En la sección 6.6 pueden encontrarse las instrucciones de uso, manipulación y eliminación.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de Glybera, incluidos en la sección 6.1.
- Inmunodeficiencia
- Los pacientes con un riesgo elevado de hemorragia (como trombocitopenia) y enfermedades musculares (como miositis) no deben tratarse debido al elevado número de inyecciones intramusculares requeridas.
- Los antiagregantes plaquetarios u otros anticoagulantes no se deben usar de manera simultánea con Glybera en el momento de la inyección ni, como mínimo, una semana antes ni un día después de la inyección.
- Uso de anticonceptivos orales (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente. Consulte las directrices locales de bioseguridad aplicables a este tipo de productos (ver sección 6.6).

Glybera solo debe administrarse a pacientes con una masa de proteína LPL de al menos 5% de la normal. La masa de proteína LPL se debe determinar mediante ELISA o métodos equivalentes. La masa de proteína se debe medir en una muestra de sangre del paciente comparada con una muestra de control procedente de voluntarios sanos.

Dieta

El tratamiento con Glybera no elimina los episodios de pancreatitis aguda. Es recomendable que los pacientes sigan una dieta baja en grasas y se abstengan del consumo de alcohol.

Pacientes diabéticos

Los datos disponibles en pacientes diabéticos son limitados. La diabetes mellitus es frecuente en pacientes que presentan síntomas más intensos de DLPL. El médico debe considerar con cautela la posibilidad de tratar a pacientes diabéticos con DLPL.

Inmunodepresores (ver sección 5.2)

Inmediatamente antes de iniciar el tratamiento inmunodepresor y antes de inyectar Glybera, se debe examinar al paciente por si presenta síntomas de enfermedad infecciosa activa de cualquier naturaleza, en cuyo caso se tendrá que posponer el inicio del tratamiento hasta que el paciente se haya recuperado.

Episodios tromboembólicos

La deficiencia de lipoproteína lipasa (DLPL) implica un estado de hiperviscosidad/hipercoagulabilidad. La anestesia raquídea y la administración de varias inyecciones intramusculares pueden aumentar aún más el riesgo de episodios (trombo)embólicos durante y poco después de la administración de Glybera. Se aconseja evaluar el perfil de riesgo de cada paciente antes de la administración de Glybera. Se seguirán las directrices de profilaxis locales o internacionales aplicables (ver también sección 4.5).

Donación de células y tejidos

Los pacientes tratados no deben donar sangre, órganos, tejidos y células para trasplante. Esta información se facilita también en la tarjeta de alerta del paciente de Glybera.

Creatina-cinasa sérica

Es posible que las personas que reciben Glybera muestren un aumento de la actividad de la creatina-cinasa sérica que se hace evidente alrededor de 2 semanas después de la administración, alcanza su máximo en aproximadamente 8 semanas y vuelve a los valores iniciales en la semana 26. Un paciente presentó mioglobinuria asociada al aumento de la actividad de la creatina-cinasa sérica.

Las biopsias de músculo obtenidas hasta 52 semanas después de la administración de Glybera muestran un infiltrado de linfocitos y macrófagos. Las consecuencias a largo plazo de esta infiltración celular se desconocen.

Contenido de sodio y potasio

Este medicamento contiene entre 47,5 mg de sodio por administración en 27 puntos de inyección y 105,6 mg de sodio por administración en 60 puntos de inyección. Los pacientes que sigan una dieta con control de sodio deberán tenerlo en cuenta.

El producto contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por administración en 27-60 puntos de inyección; es decir, esencialmente, es un producto libre de potasio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones, aparte de estudios preclínicos y clínicos con micofenolato mofetilo y ciclosporina.

No se deben utilizar antiagregantes plaquetarios ni anticoagulantes conjuntamente con Glybera en el momento de la inyección. Antes de la administración de Glybera deberían corregirse los parámetros de coagulación. Los antiagregantes plaquetarios y otros anticoagulantes no se podrán tomar desde por lo menos una semana antes y hasta un día después de las inyecciones en las piernas (ver sección 4.3).

El uso de anticonceptivos orales está contraindicado en los pacientes con DLPL (ver sección 4.3), ya que estos pueden exacerbar la enfermedad subyacente.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se aconsejará a las mujeres en edad fértil el uso de métodos anticonceptivos de barrera fiables de

conformidad con las directrices relativas a los inmunodepresores durante un mínimo de 12 meses desde el inicio del tratamiento (9 meses tras el cese de la administración de inmunodepresores). Por tanto, se recomienda el uso de métodos anticonceptivos de barrera hasta por lo menos 12 meses después de la administración de Glybera.

El uso de anticonceptivos orales está contraindicado en os pacientes con DLPL (ver sección 4.3), ya que estos pueden exacerbar la enfermedad subyacente.

Es recomendable que los varones, aunque se hayan sometido a una vasectomía, utilicen métodos anticonceptivos de barrera hasta por lo menos 12 meses después de la administración de Glybera.

Embarazo

Se dispone de datos clínicos muy limitados sobre la exposición a Glybera durante el embarazo. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos de Glybera en el embarazo ni en el desarrollo embrionario/fetal (ver sección 5.3).

Glybera no debe administrarse a mujeres embarazadas salvo cuando el posible beneficio para la madre sea mayor que el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se ignora si Glybera se excreta en la leche materna. Glybera no debe administrarse a mujeres en período de lactancia, mientras sigan amamantando.

Fertilidad

No existen datos clínicos sobre el efecto de Glybera en la fertilidad. No se han evaluado los efectos en la fertilidad de machos y hembras en estudios con animales.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Glybera sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Después de la administración de Glybera, se han observado frecuentemente mareo (ver sección 4.8). Se aconseja que los pacientes que presenten sensación de mareo no conduzcan ni utilicen máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con más frecuencia es el dolor en las extremidades, que aparece en aproximadamente un tercio de los pacientes. A un paciente se le diagnosticó una embolia pulmonar siete semanas después del tratamiento. Dado el pequeño tamaño de la población de pacientes y de las cohortes, las reacciones adversas y las reacciones adversas graves notificadas no ofrecen una perspectiva completa de la naturaleza y la frecuencia de estos episodios.

Relación tabulada de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por orden de frecuencia. 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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Sensación urente, mareo, sensación de hormigueo, presíncope
Trastornos vasculares		Hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea de esfuerzo, embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, náuseas, estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Crecimiento anormal de vello, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades	Artritis, malestar en las extremidades, espasmos musculares, tensión muscular, rigidez musculoesquelética, mialgias, dolor muscular, dolor cervical, sensación de pesadez, miositis aguda y miositis crónica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, hipertermia	Escalofríos, dolor en la zona de inyección, edema periférico, pirexia
Exploraciones complementarias	Aumentos de la actividad de la creatina-cinasa sérica	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Molestias, edema y prurito en la zona de la inyección

Inmunogenicidad

A pesar del uso de inmunodepresores, se ha observado una respuesta inmunitaria.

En los ensayos clínicos con Glybera, se detectó la presencia de anticuerpos contra la cubierta proteínica de virus adenoasociados (AAV) antes del tratamiento en 18 de 27 sujetos; en todos los casos aparecieron o aumentaron los anticuerpos anti-AAV después de la administración de Glybera. Se desconoce la importancia clínica de la respuesta de los anticuerpos (ver sección 4.2 sobre readministración).

No se utilizó ningún ensayo neutralizante.

Se detectaron respuestas de linfocitos T contra AAV en aproximadamente la mitad de los sujetos solo después del tratamiento. En ningún sujeto se detectó respuesta de los linfocitos T a la LPL.

A excepción de un caso de fiebre (39,9 °C) en el estudio CT-AMT-011-01 que se resolvió en un día, no se produjeron acontecimientos adversos graves relacionados con Glybera o la inmunodepresión

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 Anexo V.

4.9 Sobredosis

En estudios preclínicos con dosis diez veces superiores a la recomendada (1×10^{13} cg/kg) no se observó ningún signo o síntoma sistémico general adverso. En caso de sobredosis, se recomienda un tratamiento sintomático y de apoyo si el médico responsable del tratamiento lo considera necesario. Si por error se administran dos dosis en el mismo lugar de inyección, es posible que aparezca una reacción local más marcada, con hematomas o hipersensibilidad.

El dolor o la hipersensibilidad locales pueden controlarse mediante tratamiento sintomático, como la administración de analgésicos locales o sistémicos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes modificadores de los lípidos, otros agentes modificadores de los lípidos, código ATC: C10AX10.

Mecanismo de acción

Glybera contiene la variante LPL^{S447X} del gen de la LPL humana en un vector del virus adenoasociado de serotipo 1 (AAV1)-LPL^{S447X} diseñado para unirse al músculo. Glybera se inyecta en una sola serie en los músculos de las extremidades inferiores, desde donde pasa al interior de los miocitos. Los elementos del vector se eligieron de forma que se promoviera la expresión del gen LPL^{S447X}; al apropiarse de la maquinaria de expresión de la célula y los miocitos elaboran el producto proteico del transgén LPL^{S447X} sin que el vector tenga capacidad para reproducirse por sí mismo.

Efectos farmacodinámicos

La lipoproteína lipasa es una enzima esencial en el “primer paso” del metabolismo de las lipoproteínas después de la ingesta de grasas con la dieta. En los estudios clínicos se ha podido observar una reducción transitoria en los triglicéridos de hasta 12 semanas en determinados pacientes. Además, Glybera permite la expresión de la proteína LPL en músculo inyectado lo que se refleja por la mejoría del metabolismo posprandial de los quilomicrones (QM) que se observa en un pequeño subgrupo de pacientes.

Eficacia clínica y seguridad

Se han evaluado la eficacia clínica y la seguridad de Glybera en tres estudios clínicos de intervención con AAV1-LPL^{S447X} en sujetos con DLPL.

Dos de estos ensayos clínicos fueron precedidos de estudios observacionales prospectivos para evaluar las cifras de triglicéridos (TG) en ayunas y los síntomas y signos de DLPL en sujetos mantenidos con una dieta baja en grasas. El cumplimiento estricto de la restricción de grasas en la dieta fue difícil.

En los estudios clínicos de Glybera se utilizaron análisis genéticos estándar (secuenciación). Se debe utilizar una prueba con el adecuado marcado CE o una secuenciación genética completa para confirmar el diagnóstico.

Ensayo clínico CT-AMT-010-01

Se administró AAV1-LPL^{S447X} a 8 pacientes con DLPL en un estudio de 12 semanas de duración, abierto y con aumento gradual de la dosis (de 1×10^{11} cg a 3×10^{11} cg por kg de peso corporal por vía intramuscular). No se produjeron acontecimientos adversos graves relacionados con la medicación, ni se observó toxicidad limitante de la dosis. En la mitad de los sujetos se observó una respuesta de los linfocitos T al vector. En comparación con las cifras obtenidas antes de la administración, se constató una disminución transitoria y variable de la mediana de la concentración de triglicéridos en todos los pacientes.

Ensayo clínico CT-AMT-011-01

El objetivo de este estudio abierto de escalada de dosis fue evaluar el perfil de seguridad y la reducción de los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG) en ayunas 12 semanas después de la administración de Glybera en 14 pacientes con DLPL. Durante el periodo de 12 semanas del estudio principal, se controló a todos los pacientes con dietas bajas en grasa. Los primeros 2 pacientes incluidos recibieron una dosis de 3×10^{11} cg/kg, los siguientes 4 pacientes recibieron una dosis de 3×10^{11} cg/kg con régimen inmunodepresor (ciclosporina oral y micofenolato mofetilo oral desde el día siguiente a la administración de Glybera hasta la semana 12) y los 8 últimos pacientes recibieron una dosis de 1×10^{12} cg/kg con régimen inmunodepresor. Se observaron respuestas de linfocitos T en aproximadamente la mitad de los pacientes, sin secuelas clínicas. Las cifras de triglicéridos parecen indicar que la dosis de 1×10^{12} cg/kg es la óptima.

Ensayo clínico CT-AMT-011-02

En este estudio abierto se administró alipogén tiparvovec en una dosis fija de 1×10^{12} cg/ kg de peso corporal mediante una única serie de inyecciones intramusculares. En el estudio participaron cinco

sujetos elegibles y todos ellos recibieron alipogén tiparovec. Los sujetos recibieron también una dosis diaria oral de 3 mg/kg/día de ciclosporina y 2 g/día de micofenolato mofetilo desde tres días antes de la administración de alipogén tiparovec y hasta la semana 12. Treinta minutos antes de la administración de alipogén tiparovec se administró un único bolo intravenoso de metilprednisolona (1 mg/kg de peso corporal). A un paciente se le diagnosticó una embolia pulmonar 7 semanas después del tratamiento. En algunos pacientes se observó una disminución transitoria de los triglicéridos durante hasta 12 semanas. Transcurrido este tiempo, los niveles de triglicéridos retornaron a los valores iniciales. Además, en los cinco pacientes se constató una mejora demostrable del metabolismo posprandial de QM hasta la semana 14 y en tres de los tres pacientes en los que se realizó el seguimiento hasta la semana 52.

Todos los estudios de intervención se complementaron con estudios de seguimiento a largo plazo. Los pacientes del estudio CT-AMT-010-01 han sido objeto de seguimiento durante hasta 5 años (n=6) después de la administración del tratamiento, los pacientes del estudio CT-AMT-011-01 durante hasta 5 años (n=13) y los pacientes del estudio CT-AMT-011-02 durante hasta 1 año (n=3).

Las biopsias musculares obtenidas medio año después de la administración mostraron una expresión a largo plazo del gen de la LPL y la presencia de proteína LPL biológicamente activa.

Ensayo clínico CT-AMT-11-03

El estudio CT-AMT-011-03 fue un estudio retrospectivo y prospectivo combinado de los sujetos que habían participado en los estudios CT-AMT-10-01, CT-AMT-11-01, CT-AMT-11-02.

En el periodo de seguimiento de hasta 3 años tras el tratamiento, se produjo una tendencia decreciente de la incidencia y gravedad de la pancreatitis en los 12 pacientes que presentaron ataques múltiples durante su vida.

Ensayo clínico CT-AMT-11-05

El seguimiento adicional de los pacientes que participaron en el estudio CT-AMT-11-03 (hasta una mediana de 5,8 años después de la exposición a Glybera) ha mostrado una reducción de la estancia en el hospital de 1 día por paciente por año cuando se compara con la misma duración antes de la exposición.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Glybera en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la deficiencia de lipoproteína lipasa (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado en “circunstancias excepcionales”. Esta modalidad de aprobación significa que, debido a la rareza de la enfermedad, no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se espera que Glybera sea degradada por vías catabólicas de ADN y proteínas endógenas.

Biodistribución preclínica

Tras la administración intramuscular de Glybera a ratones, se detectó durante un tiempo ADN vector en la circulación. Ocho días después de la administración, se detectaron niveles elevados de la secuencia del ADN vector en el músculo inyectado y en los ganglios linfáticos drenantes. Salvo en el punto de inyección, el mayor número de copias de ADN vector se encontró en el hígado y la sangre. El número más bajo de copias se encontró en el cerebro, los pulmones, el corazón y los grupos musculares no inyectados. En las gónadas y los órganos reproductores, se detectó un bajo número de copias de ADN vector. Transcurrido un tiempo, el número de copias de ADN vector seguía siendo alto en los músculos inyectados y los ganglios linfáticos inguinales, mientras que disminuía de forma

constante en los otros órganos. El número de copias de ADN vector de Glybera encontradas en las gónadas fue cuantificable, pero menor que en otros órganos no diana.

El tratamiento inmunodepresor concomitante no influyó en el modelo de biodistribución en ratones, ni en dosis bajas ni en dosis altas. El modelo de biodistribución fue muy similar en las otras especies evaluadas (gatos y conejos).

Farmacocinética clínica y eliminación

La eliminación se evaluó en los estudios clínicos mediante la recogida de saliva, orina y semen. En el estudio CT-AMT-011-02 se recogieron también heces. Tras la administración de Glybera a los participantes, las concentraciones más altas de ADN vector se detectaron en el suero, con una eliminación de entre una y dos unidades logarítmicas por semana.

El ADN vector siguió siendo detectable en la saliva hasta las 12 semanas, en la orina hasta las 10 semanas y en el semen hasta las 26 semanas. Todos los pacientes excepto dos recibieron tratamiento inmunodepresor durante 12 semanas. Existe el riesgo teórico de que la administración conjunta de tratamiento inmunodepresor alargue la presencia del ADN vírico en el suero y retrase su eliminación de la saliva, la orina y el semen.

Se observaron concentraciones elevadas de ADN vector durante 12 meses después de la administración en los tejidos diana de Glybera, los músculos de las piernas inyectados, pero no en los músculos no inyectados.

Farmacocinética en poblaciones especiales; p. ej., pacientes de edad avanzada o pacientes con insuficiencia renal

Glybera se inyecta directamente en el órgano diana, el músculo esquelético. No se espera que la función hepática y renal, los polimorfismos en el citocromo P450 o el envejecimiento influyan en la eficacia clínica o la seguridad de Glybera.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Tras su inyección, Glybera fue bien tolerada en todos los estudios realizados en animales, sin manifestaciones clínicas importantes. En el examen histopatológico realizado en ratones, se observaron infiltrados celulares locales y signos de degeneración y regeneración sin necrosis en el músculo inyectado con la dosis clínica. Estos efectos fueron proporcionales a la dosis, pero remitieron con el tiempo. Como cabía esperar, todos los animales formaron anticuerpos contra la cubierta proteínica del AAV.

Después del tratamiento administrado cuatro semanas antes del apareamiento, no se observó toxicidad para la madre, para el feto ni para el desarrollo en ratones. Tampoco se detectó ADN vector en los fetos tras el tratamiento de las hembras o los machos antes del apareamiento.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad. Ahora bien, en los estudios de toxicidad no se ha constatado un aumento de la incidencia tumoral. Aunque no existe ningún modelo animal que sea totalmente adecuado para valorar el potencial carcinogénico, los datos toxicológicos disponibles no sugieren ningún problema de carcinogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato disódico anhidro
Cloruro potásico
Dihidrógeno fosfato de potasio
Cloruro de sodio
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Período de validez

18 meses para los viales congelados.

Una vez descongelado, el medicamento debe utilizarse de inmediato; si no se van a utilizar inmediatamente, se deben conservar los viales en un refrigerador a entre 2°C y 8°C y protegidos de la luz durante un máximo de 8 horas.

Una vez descongelado, el medicamento no se debe volver a congelar.

Si no se conserva en un refrigerador, el medicamento se puede conservar en jeringas a temperaturas no superiores a 25°C y protegidas de la luz, por un máximo de 8 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar el vial congelado a una temperatura de entre -25°C y -15°C.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

1 ml de solución en un vial de 2 ml (vidrio) con tapón de inyección de clorobutilo siliconado, y con cierre de tapa levadiza.

Cada envase de plástico transparente sellado y preformado contiene 2 o 3 viales individuales y una lámina absorbente de líquidos. La caja de cartón exterior contiene un número variable de envases, dependiendo de las dosis específicas requeridas por el paciente.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de preparación, manipulación y eliminación

Consulte las directrices locales de bioseguridad para la manipulación y eliminación de medicamentos que contienen organismos modificados genéticamente.

Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con Glybera tendrán que descontaminarse con desinfectantes viricidas adecuados que sean activos frente a virus no encapsulados (como liberadores de hipoclorito y cloro) durante al menos 10 minutos.

Preparación de Glybera para su administración

Una vez calculada la cantidad de Glybera que debe administrarse (ver sección 4.2), se retirarán del congelador el número correcto de viales de un solo uso para su descongelación a temperatura ambiente (15°C a 25°C), aproximadamente 30-45 minutos antes del llenado de las jeringas.

Una vez descongelado, se debe invertir el vial suavemente dos veces para conseguir un mezclado homogéneo. Se deben inspeccionar los viales visualmente para descartar la presencia de partículas o cambios de color. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente e incolora y debe estar libre de partículas visibles. Solo se usarán soluciones transparentes, incoloras y sin partículas visibles. Si el vial presenta daños, no se deben preparar las jeringas inyectables y se debe aplazar y volver al planificar el procedimiento de inyección. El titular de la autorización de comercialización debe ser informado de inmediato.

Glybera se suministra en un envase específico de un paciente y, por tanto, contendrá la cantidad exacta de viales para ese paciente, calculados en función de su peso corporal.

Se debe llenar la cantidad calculada de jeringas con el contenido de los viales descongelados, para

luego etiquetarlas y colocarlas en un recipiente protegido de la luz y adecuado para su transporte a la sala donde el paciente recibirá las inyecciones intramusculares.

Para evitar la inyección de partículas del tapón como consecuencia de dos extracciones, se debe utilizar una aguja para la extracción del contenido del vial (que se dejará dentro del tapón) y otra aguja distinta para cada jeringa.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/791/001

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

Fecha de la primera autorización: 25 de octubre de 2012

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>

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE 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**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del principio activo biológico

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 45 y 61
1105 BA Amsterdam
Países Bajos

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

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Amsterdam
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sistema de farmacovigilancia

El TAC se asegurará de que el sistema de farmacovigilancia presentado en el módulo 1.8.1 de la Solicitud de Autorización de Comercialización se ha puesto en marcha y está en funcionamiento antes de que el producto esté en el mercado y durante la comercialización de éste.

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 ciclo de IPS para el medicamento debe seguir un ciclo semestral hasta que el CHMP acuerde algo distinto.

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 según 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 con el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

ASTTal como se determina en la nota explicativa del CHMP sobre Sistemas de gestión de riesgos para medicamentos destinados al uso humano, el PGR actualizado se presentará al mismo tiempo que el siguiente Informe periódico de seguridad (IPS).

Se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba información nueva que pueda afectar a las especificaciones de seguridad, al plan de farmacovigilancia o a las actividades de minimización del riesgo vigentes.
- En los 60 días siguientes a la culminación de una etapa importante (farmacovigilancia o

minimización del riesgo).

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización

El TAC debe establecer un registro de la enfermedad para recoger información sobre la epidemiología de la enfermedad y los resultados demográficos, de seguridad y eficacia de los pacientes con DLPL familiar tratados con Glybera. Los detalles de la operación del registro se acordarán con las Autoridades Nacionales Competentes de cada Estado Miembro.

En el registro se incluirá a todos los pacientes tratados con Glybera. Además, al final del ensayo se incluirá en el registro a los pacientes que se hayan tratado con Glybera en un ensayo clínico. Se debe animar a los médicos a incluir también a los pacientes con DLPL familiar que no se hayan tratado con Glybera.

El TAC acordará los detalles de un programa de acceso restringido con las Autoridades Nacionales Competentes y deberá aplicar dicho programa en todo el país antes del lanzamiento. Glybera solo se debe suministrar si los profesionales sanitarios implicados en el tratamiento de un paciente han recibido el pack formativo y si el médico que prescribe el tratamiento confirma que dicho paciente acepta participar en el registro.

El pack de material formativo para los profesionales sanitarios se debe acordar con las Autoridades Nacionales Competentes antes de su distribución y está formado por los siguientes componentes:

- Información del producto (resumen de las características del producto, prospecto para el paciente y tarjeta de alerta para el paciente)
 - Materiales formativos para los profesionales sanitarios
 - Materiales formativos para los pacientes
 - Diario de acontecimientos del paciente
- 1) Material formativo para farmacéuticos, incluidos los siguientes elementos de seguridad clave:
 - Directrices detalladas para la recepción y conservación del producto, procedimiento para la preparación, manipulación y eliminación de Glybera
 - Orientación para garantizar que los pacientes reciban la Tarjeta de alerta para el paciente incluida en el pack.
 - 2) Material formativo para los médicos y otros profesionales sanitarios implicados en el tratamiento con Glybera de los pacientes, incluidos los siguientes elementos de seguridad clave:
 - Directrices para la manipulación, administración y eliminación seguras de Glybera
 - Orientación sobre la selección de pacientes idóneos para recibir el tratamiento con Glybera, que incluye:
 - la necesidad de realizar pruebas genéticas antes del inicio del tratamiento con el fin de identificar a los pacientes idóneos para el mismo
 - que los pacientes no deben estar tomando ningún antiagregante plaquetario ni otros anticoagulantes en el momento de recibir la inyección
 - la necesidad de excluir las infecciones antes de iniciar el tratamiento inmunodepresor
 - la necesidad de incluir a todos los pacientes en un programa de vigilancia a largo plazo
 - La necesidad de anestesia local o intradural raquídea.
 - Orientación sobre la administración de inmunodepresores antes y después del tratamiento
 - Orientación sobre la necesidad de medir la respuesta inmunitaria al inicio y a los 6 y los 12 meses después del tratamiento
 - Orientación sobre la prevención de riesgos asociados con las inyecciones intramusculares de Glybera, incluida la necesidad de que las inyecciones se administren mediante ecografías u orientación electrofisiológica
 - Instrucciones detalladas sobre la dosis, cantidad y localización de las inyecciones
 - Orientación sobre el tratamiento posoperatorio del paciente, incluido el control de la fiebre
 - Información sobre el uso de Glybera y prevención del embarazo.
 - La necesidad de ofrecer material formativo a los pacientes y solicitar su consentimiento informado para la inclusión en el registro antes del tratamiento

- La necesidad de aconsejar a los pacientes sobre:
 - la necesidad y la duración del uso de anticonceptivos de barrera
 - no donar órganos, sangre ni células
 - la necesidad de seguir una dieta baja en grasas y de evitar la ingestión de alcohol
 - la necesidad de llevar siempre encima la tarjeta de alerta del paciente incluida en cada pack
 - el uso del diario de acontecimientos
 - Detalles del registro de la enfermedad:
 - la inclusión es obligatoria para los pacientes tratados con Glybera
 - los pacientes tratados con Glybera en un ensayo clínico se deben incluir en el registro al concluir dicho ensayo
 - cuando sea posible, se debe incluir a los pacientes con DLPL familiar que no se hayan tratado con Glybera
 - la necesidad de obtener el consentimiento informado del paciente antes del tratamiento
 - cómo introducir a los pacientes en el registro, incluidos aquellos que no se han tratado con Glybera
- 3) Material formativo para pacientes tratados con Glybera, incluidos los siguientes elementos clave de seguridad:
- Información del procedimiento de tratamiento con Glybera
 - Información sobre los signos y síntomas que se deben controlar tras el tratamiento, incluidos:
 - información sobre los signos y síntomas de una reducción/perdida de eficacia
 - el uso del diario de acontecimientos y qué se debe anotar
 - Información sobre la necesidad del seguimiento a largo plazo para Glybera, incluido el registro
 - Información sobre la necesidad de prevenir los embarazos
 - Asesoramientos sobre la necesidad y la duración del uso de anticonceptivos de barrera
 - No donar órganos, sangre ni células
 - Asesoramiento sobre la necesidad de seguir una dieta baja en grasas y de evitar la ingestión de alcohol
 - La necesidad de llevar siempre encima la tarjeta de alerta del paciente incluida en cada pack

El TAC también deberá proporcionar una tarjeta de alerta de paciente en cada pack de medicamento, cuyo texto se incluye en el Anexo III.

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
<p>El TAC debe establecer un programa de vigilancia a largo plazo/registro de la enfermedad para recoger información sobre la epidemiología de la enfermedad y los resultados demográficos, de seguridad y eficacia de los pacientes tratados con Glybera.</p> <p>El registro se debe realizar conforme al protocolo acordado.</p>	<p>Antes del lanzamiento del producto en cada país</p>
<p>Se debe realizar un seguimiento de los pacientes incluidos en estudios clínicos (CT-AMT-010-01, CT-AMT 011-01, CT-AMT 011-02) en el registro de DLPL.</p> <p>Todos los pacientes tratados con Glybera se deben incluir en el registro y se debe llevar a cabo una recogida de datos sistemática para enriquecer la base de datos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) sobre datos de eficacia como los marcadores bioquímicos como parte de la práctica normal y la frecuencia y gravedad de la pancreatitis y 2) sobre la seguridad, incluida la inmunogenicidad contra Glybera y LPL. 3) También se debe llevar un diario alimentario y registrar los datos sobre la calidad de vida. <p>El diagnóstico de DLPL se tiene que confirmar mediante la realización de pruebas genéticas.</p> <p>Se recomienda un seguimiento de 15 años para cada paciente tratado.</p>	<p>IPS/Revaluación anual</p>
<p>Evaluación en al menos 12 pacientes del metabolismo posprandial de los quilomicrones antes y 12 y 24 meses después del tratamiento con Glybera para su elección además de los pacientes incluidos en el estudio CT-AMT.011.02; y ocho pacientes sanos en el segundo estudio.</p> <p>Evaluación de la respuesta inmunitaria al inicio, a los 6 meses y a los 12 meses en al menos 12 pacientes recién tratados.</p> <p>Los estudios se deben realizar conforme al protocolo acordado.</p> <p>Los estudios deben incluir al menos a 4 sujetos al año a partir de junio de 2015.</p> <p>Los resultados del estudio se deben revisar anualmente.</p>	<p>31 Diciembre de 2022</p>

También se debe proporcionar una nueva evaluación de las respuestas inmunitarias de todos los pacientes incluidos en el estudio CT-AMT-011-01 usando un método de análisis validado. Se debe acordar el análisis que se usará en el estudio.	IPS/Revaluación anual
---	-----------------------

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Glybera 3 x 10¹² copias genómicas/ml solución inyectable
Alipogén tiparvevec

2. PRINCIPIOACTIVO

Cada vial contiene 1 ml extraíble de solución con 3 x 10¹² copias genómicas (cg) de alipogén tiparvevec.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de potasio
Dihidrógeno fosfato de potasio
Cloruro de sodio
Fosfato de disodio
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables
Leer el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.
Envase específico de un paciente con un número suficiente de viales para el tratamiento del paciente en cuestión.
También se incluye una lámina absorbente de líquido.

5. FORMA Y VÍA ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

Caducidad una vez abiertas las jeringas: 8 horas (si el espacio lo permite).

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar el vial congelado entre -25°C y -15°C.
Mantener el vial en su embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente.
El producto no utilizado deberá eliminarse de conformidad con la normativa local aplicable a los organismos modificados genéticamente.

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

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Países Bajos.

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/791/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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:

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

ETIQUETA DE LA CAJA DE PLÁSTICO SELLADA TRANSPARENTE (envase de 2 viales)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Glybera 3 x 10¹² copias genómicas /ml solución inyectable
Alipogén tiparvovec

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

uniQure biopharma B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Vía intramuscular.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Conservar congelado entre -25°C y -15°C.

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente.

Envase de 2 viales

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

ETIQUETA DE LA CAJA DE PLÁSTICO SELLADA TRANSPARENTE (envase de 3 viales)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Glybera 3 x 10¹² copias genómicas /ml solución inyectable
Alipogén tiparvovec

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

uniQure biopharma B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Vía intramuscular

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Conservar congelado entre -25 °C y 15 °C.

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente.

Envase de 2 viales.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Glybera 3 x 10¹² copias genómicas /ml solución inyectable
Alipogén tiparvovec
Vía intramuscular.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

Conservar congelado entre -25°C y -15°C.

Este medicamento contiene OMG.

Tarjeta de información para el paciente

Información en la parte frontal:

Glybera

Tarjeta de información para el paciente

Número individual de lote:

Fecha del tratamiento:

Nombre del médico:

Teléfono del médico:

Número de código del paciente:

Fabricante del medicamento y titular de la licencia:

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61

1105 BA Amsterdam

Países Bajos

Información en la parte posterior:

Información para los pacientes: ¡Lleve consigo esta tarjeta siempre! Presente esta tarjeta a los profesionales sanitarios (médicos, personal de enfermería) en la consulta o cuando esté hospitalizado/a.

Información para los profesionales sanitarios: El portador de esta tarjeta ha recibido Glybera, un medicamento de terapia génica para el déficit de lipoproteína lipasa familiar, que contiene organismos modificados genéticamente. Glybera está autorizado solo para un tratamiento único y no se debe volver a administrar. A la hora de notificar reacciones adversas, incluya el número de lote individual impreso en la parte frontal de esta tarjeta. El portador no debe donar sangre, órganos ni tejidos y debe utilizar métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 12 meses tras el tratamiento con Glybera.

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

Glybera 3 x 10¹² copias genómicas/ml solución inyectable

Alipogén tiparvovec

▼ 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 que le administren 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.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.
- Su médico le ha dado una tarjeta para el paciente. Léala detenidamente y siga las instrucciones que contiene.
- Siempre que acuda a una consulta o si es hospitalizado/a, debe presentar dicha tarjeta a los profesionales sanitarios (médicos, enfermeras). Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Glybera y para qué se utiliza

Glybera contiene alipogén tiparvovec, un producto terapéutico génico cuyo mecanismo de acción es administrar un gen en el cuerpo para corregir un defecto genético. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados agentes modificadores de los lípidos.

Glybera está indicado para el tratamiento de una enfermedad hereditaria específica conocida como “deficiencia de lipoproteína lipasa (DLPL)”.

La lipoproteína lipasa (LPL) es una sustancia natural del organismo (llamada enzima) que controla la concentración de algunas grasas en la sangre. Los pacientes con deficiencia de lipoproteína lipasa carecen de esa enzima debido a un defecto genético. Las personas afectadas por esta enfermedad acumulan concentraciones muy altas de grasas en la sangre (hiperquilomicronemia).

Glybera se usa para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de deficiencia de lipoproteína lipasa (DLPL) que presenten ataques de pancreatitis graves o múltiples a pesar de las restricciones de grasa en la dieta. El diagnóstico de DLPL debe confirmarse mediante pruebas genéticas. Glybera solo se le administrará si usted presenta unos niveles detectables de proteína LPL en su sangre.

2. Qué necesita saber antes de recibir Glybera

No le deben administrar Glybera

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

- si su sistema inmunitario no funciona de forma adecuada.
- si tiene un mayor riesgo de hemorragia o alguna enfermedad muscular.
- si está tomando anticonceptivos orales.

Si cumple alguna de las condiciones anteriores o si no está seguro de ello, consulte a su médico antes de recibir Glybera.

Advertencias y precauciones

- Es importante que comprenda completamente los beneficios y riesgos asociados con el tratamiento hablándolo con su médico.
- Es importante que informe a su médico si presenta algún tipo de infección activa antes de tomar los medicamentos que le administrarán para reducir las defensas de su organismo (inmunodepresores) y antes de recibir Glybera. Ver también la sección 3, “Cómo se le administrará Glybera”.
- Glybera es un medicamento de terapia génica. Contiene organismos modificados genéticamente.
- Después del tratamiento con Glybera, no podrá donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante a fin de evitar la propagación de células que contengan el medicamento que se le haya administrado.
- Si padece diabetes, dígaselo a su médico.
- Deberá seguir con su dieta habitual baja en grasas y abstenerse de beber alcohol. Se recomienda que las personas con diagnóstico de deficiencia de lipoproteína lipasa tengan cuidado con su alimentación, tanto antes como después del tratamiento con Glybera; deben restringir su consumo de “grasas alimentarias normales” y abstenerse de consumir alcohol.

Pruebas de control adicionales

Se le extraerán pequeñas cantidades de sangre antes del tratamiento y 6 meses y 12 meses después del mismo para medir cómo está respondiendo el sistema inmunitario de su organismo (defensas) al tratamiento con Glybera.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Glybera en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Uso de Glybera con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. En particular, informe a su médico si está tomando alguno de los productos siguientes **antes** de recibir Glybera:

- Un medicamento que tenga efecto sobre la coagulación de la sangre, p.ej., ácido acetilsalicílico (aspirina), una sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre, así como medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre, p.ej., anticoagulantes como la warfarina o la heparina. No debe tomar estos medicamentos desde por lo menos una semana antes y hasta un día después de recibir las inyecciones en las piernas. El uso de estos medicamentos antes o al mismo tiempo de la administración de Glybera puede causarle hematomas o sangrado innecesarios en los puntos de inyección.
- Anticonceptivos orales (ver sección 2. “No le deben administrar Glybera”).

Uso de Glybera y alcohol

A los pacientes diagnosticados con déficit de lipoproteína lipasa se les aconseja que sean cuidadosos con su dieta, tanto antes como después del tratamiento con Glybera; no deben beber alcohol.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Generalmente no se recomienda el uso de Glybera durante el embarazo. Solo se dispone de datos muy

limitados sobre la seguridad de Glybera en mujeres embarazadas.

- Es importante que informe a su médico si está embarazada, cree que puede estarlo o tiene intención de quedarse embarazada. Su médico sopesará los beneficios para usted frente a los riesgos para su hijo del tratamiento con Glybera durante el embarazo.
- Utilice métodos anticonceptivos de barrera adecuados como preservativos para evitar el embarazo durante el tratamiento y por lo menos 12 meses después del tratamiento. No tome anticonceptivos orales ya que pueden empeorar la enfermedad. Utilice preservativos para reducir todo lo posible la cantidad de Glybera que puede pasar a/o desde su pareja.
- Si se queda embarazada durante el tratamiento con Glybera, informe a su médico.

No se sabe si Glybera pasa a la leche materna. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Glybera.

Los varones deben utilizar preservativos hasta por lo menos 12 meses después de la inyección de Glybera. El uso de preservativos disminuirá la cantidad de Glybera que pueda pasar al organismo de la mujer.

Conducción y uso de máquinas

Después de la administración de Glybera se ha observado con frecuencia mareo. Debe tenerlo en cuenta si conduce o utiliza máquinas. Hable de esto con su médico.

Información importante sobre algunos de los componentes de Glybera

Glybera contiene sodio y potasio. La cantidad de sodio y potasio que puede recibir dependerá del número de inyecciones que necesite; su médico lo calculará dependiendo de su peso.

Debe tenerlo en cuenta si sigue una dieta con el sodio controlado.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por administración en entre 27 y 60 puntos de inyección, es decir, prácticamente “no contiene potasio”.

3. Cómo se le administrará Glybera

El tratamiento con Glybera debe ser supervisado por un médico especializado en el tratamiento de pacientes con su enfermedad y será administrado por un médico o profesional de la enfermería debidamente cualificado y con la formación necesaria.

Recibirá Glybera en una única sesión de administración del tratamiento en un hospital. En esta sesión le pondrán una serie de inyecciones (27 a 60 inyecciones) en los músculos de los muslos y las piernas. El médico calculará la dosis que necesita, que dependerá de su peso.

Debido al elevado número de inyecciones individuales que recibirá durante la sesión de tratamiento con Glybera, le pondrán anestesia regional en la columna vertebral (para dormirle únicamente las piernas) o un anestésico más localizado antes de administrarle las inyecciones de Glybera. Su médico le hablará de la anestesia y de la manera de administrarla.

Una vez que haya recibido Glybera, es posible que sus piernas presenten una coloración amarillenta; esto podría ocurrir en caso de que se haya utilizado yodo para limpiar (esterilizar) las piernas antes de administrarle el medicamento. Esa coloración desaparecerá en poco tiempo. Tendrá que permanecer en el hospital durante unas horas o durante toda la noche hasta comprobar que el medicamento o la anestesia no le producen efectos secundarios.

Glybera se le debe administrar en una única sesión de tratamiento. No se recomienda la re-administración de Glybera después de este primer tratamiento.

Es importante que cuando le vayan a administrar Glybera por primera vez, no esté activado su sistema inmunitario (las defensas de su organismo). Para evitarlo, su médico le recetará también un tratamiento que suprime el sistema inmunitario (conocido como inmunodepresor), que tendrá que tomar desde 3 días antes del día de la inyección de Glybera y durante las 12 semanas siguientes.

Algunos ejemplos de inmunodepresores son la ciclosporina y el micofenolato mofetilo. Además, podría administrársele metilprednisolona media hora antes de la administración de Glybera. Es importante que tome estos medicamentos siguiendo las instrucciones recibidas. No deje de utilizarlos sin hablar antes con su médico.

Pida a su médico más información sobre el medicamento inmunodepresor específico que tendrá que tomar.

Si recibe más Glybera del que debe

Dado que este fármaco será administrado por un médico, es poco probable que reciba una cantidad excesiva. Si por error recibe dos dosis en el mismo lugar de inyección, es posible que presente una reacción local más marcada, con hematomas o hipersensibilidad. Si ocurre eso, su médico le dará el tratamiento adecuado.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- dolor de piernas (dolor en la extremidad)
- temperatura corporal elevada
- cansancio (fatiga)
- cefalea
- hematomas en los músculos de los muslos y las piernas debidos a las inyecciones. Son de corta duración.
- Aumento de la concentración sanguínea de la enzima muscular creatina-cinasa

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- dolor abdominal
- náuseas
- estreñimiento
- escalofríos
- fiebre
- dolor muscular y malestar, dolores y rigidez articular
- dificultad para respirar, dolor torácico durante la inspiración y palpitaciones que pueden estar producida por obstrucción del vaso sanguíneo principal del pulmón
- sensación quemante
- hipertensión arterial
- sensación como de insectos arrastrándose sobre (o debajo) de la piel
- retención de líquidos
- pérdida del apetito
- mareos
- erupción cutánea
- calambres musculares
- sensación de mareo
- crecimiento del vello
- molestias, hinchazón, erupción cutánea y dolor en el punto de inyección

Efectos secundarios de los inmunodepresores

Además de recibir Glybera, recibirá otros medicamentos llamados inmunodepresores (ver sección 3 “Cómo se le administrará Glybera”). Es importante que pregunte a su médico por los efectos secundarios de estos otros medicamentos. Su médico le entregará un ejemplar del prospecto (como

este) de los inmunodepresores que necesitará. No deje de tomarlos sin hablar antes con su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Glybera

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 el envase después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los viales se deben conservar y transportar congelados entre -25°C y -15°C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Una vez descongelado el medicamento se debe utilizar inmediatamente; si no se utilizan inmediatamente, los viales deben conservarse preferiblemente en un refrigerador a una temperatura de entre 2°C y 8°C y protegidos de la luz durante un máximo de 8 horas.

Si no se conserva en un refrigerador, se puede conservar el medicamento en jeringas a una temperatura no superior a 25 °C y protegido de la luz durante un máximo de 8 horas.

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente y debe eliminarse de acuerdo con la legislación nacional aplicable a este tipo de medicamentos.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Glybera

El principio activo es el alipogén tiparvovec.

Cada vial de alipogén tiparvovec contiene 1 ml de solución, con 3×10^{12} copias genómicas (cg).

Cada envase específico de un paciente contiene el número suficiente de viales para el tratamiento de ese paciente con 1×10^{12} cg por kg de peso corporal.

Los demás componentes son fosfato de disodio, cloruro de potasio, dihidrógeno fosfato potásico, cloruro de sodio, sacarosa y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Glybera es una solución inyectable incolora, transparente o ligeramente opalescente, que se suministra en un vial de vidrio transparente con tapón de inyección siliconizado y con cierre de tapa levadiza.

Cada envase de plástico transparente sellado y preformado contiene 2 o 3 viales individuales y una lámina absorbente de líquidos. Cada caja específica de un paciente contiene un número variable de envases, dependiendo del peso corporal de ese paciente.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

uniQure biopharma B.V., Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Países Bajos.

Fabricante

uniQure biopharma B.V., Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Países Bajos.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del

titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Chiesi SA/NV
Tél/Tel: +32 2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.
Tel: + 420 261221745

Danmark

ChiesiPharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

Chiesi España, S.A
Tel: + 34 93 494 8000

France

Chiesi SAS
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Ltd
Tel: + 44 0161 4885555

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: + 46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Κύπρος

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Τηλ: + 39 0521 2791

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi SA/NV
Tél/Tel: +32 2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.
Tel.:++36-1-429 1060

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A
Tel: + 39 0521 2791

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B. V.
Tel: +31 0 70 413.20 80

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z.o.o.
Tel.: +48 22 620 1421

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

România

Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija

Chiesi Slovenija d.o.o.
Tel: ++386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: ++421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: + 46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: + 46 8 753 35 20

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

United Kingdom
Chiesi Ltd
Tel: + 44 0161 4885555

Fecha de la última revisión de este prospecto

Este medicamento se ha autorizado en “circunstancias excepcionales”. Esta modalidad de aprobación significa que, debido a la rareza de la enfermedad, no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

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

También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

El tratamiento con Glybera debe ser prescrito y administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con DLPL y en la administración de terapia génica, tras consulta con el paciente. Durante la administración de Glybera siempre se debe disponer de forma inmediata de tratamiento y supervisión médica adecuada en caso de que se produzca un cuadro anafiláctico tras su administración.

Posología

La dosis máxima total de Glybera que puede administrarse es de 1×10^{12} cg/kg de peso corporal.

Glybera está autorizado solo para un tratamiento único. No se dispone de datos sobre la administración repetida de Glybera, por lo que no puede recomendarse su re-administración.

Glybera se administra mediante una única serie de inyecciones intramusculares en las piernas. La dosis en cada punto de inyección es de $1,5 \times 10^{12}$ cg, o 0,5 ml de solución inyectable. En cada punto de inyección se debe utilizar 1 jeringa de 1 ml con líneas de marcado de 0,5 ml de volumen claramente identificadas. Los volúmenes no deben exceder de 0,5 ml en cada punto de inyección. No se deben utilizar las jeringas más de una vez.

El tratamiento debe vigilarse midiendo los anticuerpos neutralizantes y la respuesta de los linfocitos T contra AA-VI y LPLS447X al inicio del tratamiento, así como a los 6 y a los 12 meses del inicio del tratamiento.

Glybera solo debe utilizarse cuando el diagnóstico de DLPL se haya confirmado mediante una prueba genética adecuada.

Para calcular el número de viales, se determina el peso del paciente al kilo entero más próximo. El peso del paciente se divide entre 3 y se redondea al siguiente número entero más alto. Este es el número de viales que se debe administrar.

Para calcular el número de puntos de inyección y el número de jeringas, se determina el peso del paciente en kg y se redondea al número entero más próximo. El peso del paciente se divide entre 3, y sin redondeo, la cifra resultante se multiplica por 2 y se redondea al siguiente número entero más alto. Este es el número de puntos de inyección y el número total de jeringas (cada una llenada con 0,5 ml) necesarios para administrar un volumen de 0,5 ml en cada punto de inyección para el tratamiento del

paciente.

En la tabla siguiente se muestran algunos ejemplos de pautas posológicas habituales basadas en el peso corporal de los pacientes:

Peso corporal (kg)	Número de viales (1 ml)	Número de jeringas de 1 ml (cada una llenada con 0,5 ml)	Número de puntos de inyección
40	14	27	27
50	17	34	34
60	20	40	40
65	22	44	44
70	24	47	47
75	25	50	50
80	27	54	54
90	30	60	60

Desde tres días antes y hasta 12 semanas después de la administración de Glybera, se debe administrar un régimen inmunodepresor con ciclosporina (3 mg/kg/día) y micofenolato mofetilo (2 x 1 g/día). Además, media hora antes de la inyección de Glybera se debe administrar un bolo intravenoso de 1 mg/kg de metilprednisolona.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Glybera en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia con el uso de Glybera en personas de edad avanzada es limitada. No es necesario ajustar la dosis de Glybera en esta población. Puede ser necesario ajustar la dosis de inmunodepresores.

Insuficiencia renal o insuficiencia hepática

La experiencia con el uso de Glybera en pacientes con insuficiencia hepática o renal es limitada. No es necesario ajustar la dosis de Glybera.

Forma de administración

Mediante inyección intramuscular el paciente recibirá múltiples inyecciones de 0,5 ml (una inyección por jeringa), distribuidas en los músculos de los muslos y las piernas, en condiciones asépticas, como por ejemplo solución yodada.

Se recomienda anestesia raquídea o regional antes de la administración intramuscular del medicamento, debido al número de inyecciones necesarias. Si existe alguna contraindicación para ese procedimiento, se recomienda en su lugar sedación profunda.

En ninguna circunstancia se debe administrar Glybera por vía intravascular.

Para garantizar la inyección intramuscular, se recomienda un procedimiento de inyección guiado por medios ecográficos o electrofisiológicos.

Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

Consulte las directrices locales de bioseguridad para la manipulación y eliminación de medicamentos que contienen organismos modificados genéticamente.

Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con Glybera tendrán que descontaminarse con desinfectantes viricidas adecuados que sean activos frente a virus no

encapsulados (como liberadores de hipoclorito y cloro) durante al menos 10 minutos.

Preparación de Glybera para su administración

Una vez calculada la cantidad de Glybera que debe administrarse (ver sección de posología), se retirarán del congelador el número correcto de viales de un solo uso para su descongelación a temperatura ambiente (15 °C a 25 °C), aproximadamente 30-45 minutos antes del llenado de las jeringas.

Una vez descongelado, cada vial se debe invertir suavemente dos veces para conseguir un mezclado homogéneo. Los viales se deben inspeccionar visualmente para descartar la presencia de partículas o cambios de color. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente e incolora y debe estar libre de partículas visibles. Solo se usarán soluciones límpidas, incoloras y sin partículas visibles. Si un vial presenta daños, no se debe preparar las jeringas para inyección y el procedimiento de inyección se debe diferir y reprogramar. Se debe informar inmediatamente al Titular de la autorización de comercialización.

Glybera se suministra en un envase específico para el paciente y por lo tanto contiene la cantidad precisa de viales para el paciente, que se calcula de acuerdo con el peso del paciente.

La cantidad calculada de jeringas se debe llenar con el contenido de los viales descongelados y se deberán etiquetar y colocar en un recipiente protegido de la luz y adecuado para su transporte a la sala donde el paciente recibirá las inyecciones intramusculares.

Para evitar la inyección de partículas del tapón como consecuencia de dos extracciones, se debe utilizar una aguja para la extracción del contenido del vial (que se dejará introducida en el tapón) y otra aguja diferente para cada jeringa.