

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

Glybera 3×10^{12} cópias do genoma/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Alipogene tiparvec contém a variante LPL^{S447X} do gene da lipoproteína lipase (LPL) humana num vetor. O vetor inclui um invólucro de proteína derivado do serotipo 1 do vírus adenoassociado (AAV1), o promotor do citomegalovírus (CMV), um elemento regulador pós-transcricional do vírus da hepatite da marmota e sequências invertidas repetidas terminais derivadas do AAV2. Alipogene tiparvec é produzido utilizando células de insetos e tecnologia recombinante de baculovírus.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada frasco para injetável de alipogene tiparvec contém 1 ml extraível de solução, contendo 3×10^{12} cópias do genoma (gc).

Cada embalagem específica para o doente contém uma quantidade suficiente de frascos para injetável para administrar a cada doente 1×10^{12} LPL^{S447X} gc/kg de peso corporal

Excipiente com efeito conhecido:

Este medicamento contém 47,5 mg de sódio por administração em 27 locais de injeção a 105,6 mg de sódio por administração em 60 locais de injeção.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução incolor, transparente a ligeiramente opalescente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Glybera é indicado em doentes adultos diagnosticados com deficiência familiar da lipoproteína lipase (LPLD) e sofrendo de crises graves ou repetidas de pancreatite apesar das restrições de gordura na dieta. O diagnóstico de LPLD tem de ser confirmado por meio de um teste genético. A indicação é restrita a doentes com níveis detetáveis da proteína LPL (ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Glybera só deve ser utilizado depois de o diagnóstico de LPLD ser confirmado por meio de um

teste genético adequado (ver secção 5.1).

A terapêutica com Glybera tem de ser prescrita por um médico e administrada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com LPLD e na administração de terapia genética, em colaboração plena com o doente. Durante a administração de Glybera devem estar sempre rapidamente disponíveis os tratamentos e a supervisão adequados em caso de um episódio anafilático na sequência da administração.

Posologia

A dose total máxima de Glybera para administração é 1×10^{12} gc/kg de peso corporal.

Glybera é autorizado apenas para um único tratamento. Não existem dados disponíveis sobre a administração repetida de Glybera, pelo que Glybera não deve ser administrado novamente.

Glybera é administrado como uma série única de injeções intramusculares nas pernas. A dose por local de injeção é $1,5 \times 10^{12}$ gc ou 0,5 ml de solução injetável. Para cada local de injeção, deve ser usada uma seringa de 1 ml com marcas de volume nítidas de 0,5 ml. Os volumes por local de injeção não devem ser superiores a 0,5 ml. As seringas não devem ser usadas mais de uma vez.

O tratamento deve ser monitorizado através da medição dos anticorpos neutralizantes e da resposta das células T ao AAV1 e à LPL^{S447X} e da resposta das células T tanto no nível inicial como 6 e 12 meses após o tratamento.

Para calcular o número de frascos para injetável, o peso do doente é determinado por arredondamento até ao kg inteiro mais próximo. O peso do doente deve ser dividido por 3 e, em seguida, arredondado para o número inteiro seguinte mais alto. Este é o número de frascos para injetável que têm de ser administrados.

Para calcular o número de locais de injeção e o número de seringas, o peso do doente é determinado por arredondamento até ao kg inteiro mais próximo. O peso do doente deve ser dividido por 3 e, em seguida, sem arredondar, este número deve ser multiplicado por 2 e arredondado para o número inteiro seguinte mais alto. Este é o número de locais de injeção e o número total de seringas (cada uma delas cheia com 0,5 ml) necessário para o tratamento do doente.

No quadro seguinte são apresentados exemplos de esquemas posológicos típicos com base no peso corporal dos doentes:

Peso corporal (kg)	Número de frascos para injetável (1 ml)	Número de seringas de 1 ml (cada uma cheia com 0,5 ml)	Número de locais de injeção
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

Deve ser administrado um regime imunossupressor a partir de três dias antes da administração de Glybera e durante 12 semanas após a mesma: recomenda-se ciclosporina (3 mg/kg/dia) e micofenolato de mofetil (2 x 1 g/dia).

Além disso, meia hora antes da injeção de Glybera, deve ser administrado 1 mg/kg de

metilprednisolona por bólus intravenoso (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Glybera em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Idosos

A experiência com a utilização de Glybera em idosos é limitada. Não é necessário qualquer ajuste da dose na população idosa.

É possível que a dose do imunossupressor tenha de ser ajustada.

Compromisso renal ou hepático

A experiência com a utilização de Glybera em doentes com compromisso renal ou hepático é limitada. Não é necessário qualquer ajuste da dose de Glybera.

Modo de administração

Após a injeção intramuscular, o doente receberá injeções múltiplas de 0,5 ml (uma injeção por seringa), distribuídas pelos músculos das partes inferior e superior das pernas, em condições assépticas, como a desinfeção com iodo.

Aconselha-se a anestesia raquidiana ou anestesia regional antes da administração intramuscular, devido ao número de injeções necessárias. Em caso de contra-indicação para este procedimento, aconselha-se a sedação profunda em sua substituição.

Em circunstância alguma o Glybera deverá ser administrado por via intravascular (ver secção 4.4).

De forma a garantir a injeção intramuscular, aconselha-se a monitorização das injeções através de ultrassonografia ou eletrofisiologia.

As instruções de utilização, manuseamento e eliminação são dadas na secção 6.6.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes de Glybera mencionados na secção 6.1.
- Imunodeficiência
- Não podem ser tratados doentes com risco acrescido de hemorragia (como trombocitopenia) e com doença muscular (como miosite) devido ao grande número de injeções intramusculares necessárias.
- Não devem ser usados quaisquer medicamentos antiagregantes plaquetários ou outros anticoagulantes concomitantemente com Glybera na altura da injeção e pelo menos durante uma semana antes ou um dia após a injeção.
- Utilização de contraceptivos orais (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados. Devem ser seguidas as orientações locais relativas à segurança biológica aplicáveis a esses produtos (ver secção 6.6).

Glybera só deve ser administrado a doentes com uma massa da proteína LPL de, pelo menos, 5 % do normal. A massa da proteína LPL deve ser determinada pelo método ELISA ou outros

equivalentes. A massa da proteína LPL deve ser medida numa amostra de sangue do doente em comparação com uma amostra de controlo de voluntários saudáveis.

Dieta

O tratamento com Glybera não elimina as crises de pancreatite aguda. Os doentes são aconselhados a continuar a seguir uma dieta pobre em gorduras e abster-se de consumir álcool.

Doentes diabéticos

Os dados disponíveis para doentes diabéticos são limitados. A diabetes mellitus é frequente nos doentes que têm os sintomas mais graves de LPLD. A possibilidade de tratar os doentes diabéticos que sofrem de LPLD deve ser cuidadosamente considerada pelo médico.

Imunossuppressores (ver secção 5.2)

Imediatamente antes do início do regime imunossupressor e antes da injeção de Glybera, o doente deve ser observado para determinar se apresenta sintomas de doença infecciosa ativa de qualquer natureza e, no caso de infeção, o início do tratamento deverá ser adiado até à recuperação do doente.

Acontecimentos tromboembólicos

A deficiência da lipoproteína lipase (LPLD) envolve um estado de hiperviscosidade/hipercoagulabilidade. A anestesia raquidiana e as várias injeções intramusculares podem aumentar ainda mais o risco de acontecimentos (trombo)embólicos aquando da administração de Glybera e pouco depois da mesma. Aconselha-se a avaliação do perfil de risco de cada indivíduo antes da administração de Glybera. Devem ser seguidas as orientações locais ou internacionais aplicáveis relativas à profilaxia (ver também a secção 4.5).

Doação de células e tecidos

Os doentes tratados não devem doar sangue, órgãos, tecidos e células para transplantes. Esta informação é também fornecida no Cartão de Alerta do Doente do Glybera.

Creatina quinase sérica

Os destinatários de Glybera podem apresentar um aumento da atividade sérica da creatina quinase, que se torna evidente cerca de 2 semanas após a administração, atinge o pico cerca das 8 semanas e regressa aos níveis iniciais por volta da semana 26. Um doente desenvolveu mioglobulinúria em associação com o aumento da atividade sérica da creatina quinase.

Biópsias do músculo obtidas 52 semanas após a administração de Glybera mostra um infiltrado de linfócitos e macrófagos. Desconhece-se as consequências a longo prazo desta infiltração celular.

Teor de sódio e teor de potássio

Este medicamento contém 47,5 mg de sódio por administração em 27 locais de injeção a 105,6 mg de sódio por administração em 60 locais de injeção. Esta informação deve de ser tida em consideração pelos doentes com uma dieta de sódio controlado.

O produto contém menos de 1 mmol (39 mg) de potássio por administração em 27 a 60 locais de injeção, ou seja, é essencialmente isento de potássio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação exceto os estudos pré-clínicos e clínicos com micofenolato de mofetil e ciclosporina.

Não devem ser utilizados quaisquer medicamentos antiagregantes plaquetários ou outros anticoagulantes concomitantemente com Glybera na altura da injeção. Antes da administração de Glybera deve ser estabelecida a correção dos parâmetros de hemorragia. Os medicamentos antiagregantes plaquetários ou outros anticoagulantes não podem ser tomados pelo menos durante

uma semana antes das injeções nas pernas ou um dia após a injeção (ver secção 4.3).

A utilização de contraceptivos orais é contraindicada nos doentes com LPLD (ver secção 4.3) uma vez que pode exacerbar a doença subjacente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção masculina e feminina

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos de barreira fiáveis de acordo com as orientações relativas aos imunossuppressores durante pelo menos 12 meses a contar da data de início da terapia (9 meses após a cessação dos imunossuppressores). Por conseguinte, recomenda-se a utilização de métodos contraceptivos de barreira pelo menos durante 12 meses após a administração de Glybera.

A utilização de contraceptivos orais é contraindicada nos doentes com LPLD (ver secção 4.3) uma vez que pode exacerbar a doença subjacente.

Os doentes do sexo masculino, incluindo os homens vasectomizados, são aconselhados a utilizar métodos contraceptivos de barreira pelo menos durante 12 meses após a administração de Glybera.

Gravidez

São extremamente limitados os dados disponíveis sobre gravidezes expostas a Glybera. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos na gravidez ou no desenvolvimento embrionário/fetal causados por Glybera (ver secção 5.3).

Glybera não deve ser administrado a mulheres grávidas a menos que o potencial benefício para a mãe supere o possível risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se Glybera é excretado no leite humano. Glybera não deve ser administrado a mulheres que estejam a amamentar enquanto a amamentação estiver em curso.

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre o efeito de Glybera na fertilidade. Os efeitos na fertilidade masculina e feminina não foram avaliados nos estudos em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Glybera sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos; foram observadas tonturas frequentes após a administração de Glybera (ver secção 4.8). Os doentes que sofrem de tonturas são aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa notificada com mais frequência é a dor nas extremidades que ocorre em aproximadamente um terço dos doentes. Um doente foi diagnosticado com embolia pulmonar 7 semanas após a terapêutica. Dada a pequena população de doentes e o tamanho dos grupos, as reações adversas detetadas e as reações adversas graves não fornecem uma perspetiva completa da natureza e frequência destes acontecimentos.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são indicadas a seguir por classe de sistemas de órgãos e por frequência segundo a convenção MedDRA. Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muito raros

(<1/10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistemas de órgãos da MedDRA	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição		Apetite reduzido
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça	Sensação de ardor, tonturas, formigueliro, pré-síncope
Vasculopatias		Hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia de esforço, embolia pulmonar
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal, náuseas, obstipação
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Crescimento anormal de pelos, síndrome da eritrodisestesia palmar-plantar, erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor nas extremidades	Artrite, desconforto nos membros, espasmos musculares, esforço muscular, rigidez musculoesquelética, mialgia, dores musculares, dor no pescoço, sensação de peso, miosite aguda e miosite crónica
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga Hipertermia	Arrepios, dor no local da injeção, edema periférico, pirexia
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da atividade sérica da creatina quinase	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Contusão	Desconforto no local da injeção, edema no local da injeção, prurido no local da injeção

Imunogenicidade

Foi observada uma resposta imunitária apesar da utilização de imunossuppressores.

Em ensaios clínicos com Glybera, os anticorpos contra o invólucro de proteína do vírus adenoassociado (AAV) estavam presentes antes do tratamento em 18 de 27 indivíduos; os anticorpos anti-AAV apareceram ou aumentaram após a administração de Glybera, em todos os indivíduos. Desconhece-se a relevância clínica da resposta dos anticorpos (ver secção 4.2 relativa à readministração).

Não foi utilizado nenhum ensaio neutralizante.

Foram detetadas respostas de células T contra o AAV em aproximadamente metade dos indivíduos apenas após a terapêutica. Não foi detetada qualquer resposta das células T à LPL em qualquer indivíduo.

Salvo um caso de febre (39,9 °C) que reverteu no espaço de um dia, no estudo CT-AMT-011-01, não ocorreram reações adversas graves relacionadas com Glybera ou a imunossupressão.

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

Os estudos pré-clínicos com doses dez vezes superiores à dose recomendada (1×10^{13} gc/kg) não suscitaram sinais ou sintomas indesejáveis sistêmicos gerais. Em caso de sobredosagem, aconselha-se tratamento sintomático e de suporte conforme considerado necessário pelo médico assistente.

No caso de serem administradas por engano duas doses num mesmo local de injeção, tal poderá suscitar uma maior reação local como, por exemplo, hematomas ou sensibilidade. A dor ou sensibilidade local pode ser controlada por meio de tratamento sintomático, por exemplo, através da administração de analgésicos locais ou sistêmicos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes modificadores dos lípidos, outros agentes modificadores dos lípidos, código ATC: C10AX10.

Mecanismo de ação

Glybera contém a variante *LPL*^{S447X} do gene da LPL humana num vetor do serotipo 1 do vírus adenoassociado (AAV1) destinado a atingir o músculo. Glybera é injetado como uma única série de injeções no músculo das extremidades inferiores onde é captado pelos miócitos. Os elementos do vetor foram escolhidos de forma a promover a expressão do gene da *LPL*^{S447X}, ao cooptarem o mecanismo de expressão da célula fazendo com que os miócitos produzam o produto da proteína do transgene da *LPL*^{S447X} sem que o vetor seja capaz de se reproduzir.

Efeitos farmacodinâmicos

A lipoproteína lipase é uma enzima-chave da "primeira etapa" do metabolismo das lipoproteínas após a ingestão de gordura com a dieta. Em estudos clínicos, foi possível observar uma redução transitória dos triglicéridos até 12 semanas em certos doentes individuais. Além disso, Glybera permite a expressão da proteína LPL no músculo injetado que se reflete na melhoria do metabolismo pós-prandial de quilomícrons (CM) observada num pequeno subconjunto de doentes.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança clínicas de Glybera foram avaliadas em três estudos clínicos de intervenção com AAV1- *LPL*^{S447X} em indivíduos com LPLD.

Dois destes ensaios clínicos foram precedidos de estudos de observação prospetivos para avaliar o nível de triglicéridos (TG) em jejum, assim como os sintomas e sinais de LPLD em indivíduos mantidos numa dieta pobre em gorduras. Revelou-se difícil o cumprimento rigoroso das restrições de gordura na dieta.

Nos estudos clínicos de Glybera foi utilizada a análise genética padrão (sequenciação). Deve ser utilizado um teste adequado com marcação CE ou sequenciação completa do gene para confirmar o diagnóstico.

Ensaio clínico CT-AMT-010-01

O AAV1-*LPL*^{S447X} foi administrado a 8 doentes com LPLD num estudo aberto com aumento da dose, com a duração de 12 semanas (1×10^{11} gc a 3×10^{11} gc por kg de peso corporal i.m.). Não se verificaram efeitos adversos graves relacionados com o fármaco e não foi observada toxicidade limitante da dose. Em metade dos indivíduos, foi observada uma resposta das células T ao vetor. Em comparação com a fase anterior à administração, foi registada uma redução transitória e

variável dos níveis médios de triglicéridos de todos os doentes.

Ensaio clínico CT-AMT-011-01

O objetivo deste estudo aberto com aumento da dose foi o de avaliar o perfil de segurança e a redução dos níveis de triglicéridos (TG) plasmáticos em jejum 12 semanas após a administração de Glybera a 14 doentes com LPLD. Todos os doentes foram controlados com dietas pobres em gorduras no período do estudo principal de 12 semanas. Os 2 primeiros doentes incluídos receberam uma dose de 3×10^{11} gc/kg, os 4 doentes seguintes receberam uma dose de 3×10^{11} gc/kg com um regime imunossupressor (ciclosporina oral e micofenolato de mofetil oral a partir do dia seguinte à administração de Glybera até à semana 12) e os 8 doentes finais receberam uma dose de 1×10^{12} gc/kg com regime imunossupressor. As respostas das células T foram observadas em cerca de metade dos doentes sem sequelas clínicas. Com base nos dados dos triglicéridos, a dose de 1×10^{12} gc/kg é, aparentemente, a mais ideal.

Ensaio clínico CT-AMT-011-02

Trata-se de um estudo aberto do alipogene tiparvec com uma dose fixa de 1×10^{12} gc/kg de peso corporal administrada por meio de uma única série de injeções intramusculares. No estudo foram incluídos cinco participantes elegíveis, recebendo todos os participantes alipogene tiparvec. Os participantes receberam também uma dose oral diária de 3 mg/kg/dia de ciclosporina e 2 g/dia de micofenolato de mofetil, com início três dias antes da administração de alipogene tiparvec e até à semana 12. Foi administrado 30 minutos antes da administração de alipogene tiparvec um bólus intravenoso único de metilprednisolona (1 mg/kg de peso corporal).

Um doente foi diagnosticado com suspeita de embolia pulmonar 7 semanas após a terapêutica.

Em alguns doentes observou-se redução transitória dos triglicéridos até 12 semanas. Decorrido este período, os níveis de triglicéridos retrocederam para o nível inicial. Em 5/5 doentes foi revelada uma melhoria demonstrável do metabolismo pós-prandial de CM até à semana 14 e em 3/3 doentes que foram acompanhados durante 52 semanas.

Todos os estudos de intervenção prosseguiram para estudos de acompanhamento a longo prazo. Os doentes do CT-AMT-010-01 foram acompanhados durante 5 anos (n=6) após a administração da terapêutica, os do CT-AMT-011-01 durante 5 anos (n=13) e os do CT-AMT-011-02 durante 1 ano (n=3).

Biopsias do músculo recolhidas meio ano após a administração demonstraram a expressão prolongada do gene da LPL e a presença da proteína LPL biologicamente ativa.

Ensaio clínico CT-AMT-11-03

O estudo CT-AMT-011-03 foi um estudo retrospectivo e prospetivo combinado de doentes que tinham participado nos estudos CT-AMT-10-01, CT-AMT-11-01, CT-AMT-11-02. Num período de acompanhamento de até 3 anos após o tratamento, observou-se uma tendência decrescente em termos de incidência e gravidade da pancreatite nos 12 doentes com crises múltiplas durante o seu tempo de vida.

Ensaio clínico CT-AMT-11-05

O acompanhamento adicional de doentes que participaram no estudo CT-AMT-11-03 (numa mediana de 5,8 anos após a exposição ao Glybera) mostrou uma redução de 1 dia na hospitalização por doente, por ano, quando comparado com o mesmo período de tempo antes da exposição.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Glybera em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da deficiência da lipoproteína lipase (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença. A Agência Europeia de Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Prevê-se que a degradação de Glybera ocorra pelas vias catabólicas das proteínas endógenas e do ADN.

Biodistribuição não clínica

Após a administração intramuscular de Glybera a ratinhos, foi detetado transitoriamente vetor de ADN na circulação. Oito dias após a administração, foram detetados níveis elevados de sequência de vetor de ADN no músculo injetado e nos gânglios linfáticos de drenagem. Excetuando o local da injeção, os números de cópias mais elevados de vetor de ADN foram encontrados no fígado e no sangue. O menor número de cópias foi encontrado no cérebro, pulmão, coração e em grupos de músculo não injetados. Nas gónadas e órgãos reprodutores, foram encontradas cópias de vetor de ADN em baixos níveis. Ao fim de algum tempo, os níveis residuais de vetor de ADN mantinham-se elevados no músculo injetado e nos gânglios linfáticos inguinais, enquanto diminuíam de forma regular nos outros órgãos. Os níveis de vetor de ADN de Glybera encontrados nas gónadas foram mensuráveis mas inferiores aos de outros órgãos não visados. O tratamento concomitante com imunossupressor não influenciou o padrão de biodistribuição nem com uma dose baixa nem com uma dose elevada em ratinhos. O padrão de biodistribuição foi muito semelhante nas outras espécies testadas (gatos e coelhos).

Farmacocinética clínica e disseminação

A disseminação foi avaliada nos estudos clínicos através da colheita de saliva, urina e sémen. No ensaio CT-AMT-011-02 foram também recolhidas fezes. Após a administração de Glybera aos participantes, as concentrações mais elevadas de vetor de ADN foram detetadas no soro, com uma depuração por um a dois registos por semana.

Na saliva, o vetor de ADN ainda foi detetável até às 12 semanas; na urina até às 10 semanas e no sémen até às 26 semanas. Todos os doentes exceto dois receberam um imunossupressor durante 12 semanas. Existe o risco teórico de a administração concomitante do regime imunossupressor levar a uma persistência mais prolongada do ADN do vírus no soro e também a uma disseminação mais prolongada na saliva, urina e sémen.

Foram observados níveis elevados de vetor de ADN até 12 meses após a dosagem no tecido alvo de Glybera, músculo da perna injetado, mas não no músculo não injetado.

Farmacocinética em populações especiais, por exemplo, doentes com idades mais avançadas/compromisso renal, etc.

Glybera é injetado diretamente no órgão alvo, músculo esquelético. Não se prevê que a função hepática e renal, os polimorfismos do citocromo P450 e o envelhecimento influenciem a eficácia ou segurança clínica de Glybera.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Após a injeção, Glybera foi bem tolerado em todos os estudos realizados em animais, sem sinais clínicos dignos de nota. Nos ratinhos, com a dose clínica, foram observados infiltrados celulares locais e sinais de degeneração e regeneração sem necrose no músculo injetado após exame histopatológico. Estes efeitos foram dependentes da dose, mas regrediram com o tempo. Conforme previsto, todos os animais desenvolveram anticorpos ao invólucro de proteína do AAV.

Após o tratamento, quatro semanas antes do acasalamento, não foi observada toxicidade materna, fetal e ao nível do desenvolvimento em ratinhos. Não foi detetado qualquer vetor de ADN nos fetos após o tratamento das fêmeas ou dos machos antes do acasalamento.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade. No entanto, nos estudos de toxicidade, não foi identificado qualquer aumento do tumor. Embora não exista um modelo animal totalmente adequado para abordar o potencial tumorigénico, os dados toxicológicos disponíveis não sugerem qualquer preocupação relativa à tumorigenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato dissódico anidro

Cloreto de potássio

Dihidrogenofosfato de potássio

Cloreto de sódio

Sacarose

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

18 meses no caso dos frascos para injetável congelados.

Uma vez descongelado, o medicamento tem de ser utilizado imediatamente; se não forem utilizados imediatamente, os frascos para injetável devem ser conservados no frigorífico, a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, e ao abrigo da luz durante o máximo de 8 horas.

Uma vez descongelado, o medicamento não deve ser novamente congelado.

No caso de não ser conservado no frigorífico, o medicamento pode ser conservado em seringas até um máximo de 25 °C, e ao abrigo da luz durante o máximo de 8 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar o frasco para injetável congelado entre -25 °C e -15 °C.

Manter o frasco para injetável dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração ou implantação

1 ml de solução num frasco para injetável (de vidro) de 2 ml com tampa para injeção de clorobutilo silicizado e selo destacável.

Cada caixa de plástico transparente moldada e selada contém 2 ou 3 frascos para injetável individuais com uma folha absorvente de líquidos. A embalagem exterior final contém um número variável de caixas em função da dose específica de que o doente necessita.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de preparação, manuseamento e eliminação

Consulte as orientações locais relativas à segurança biológica aplicáveis ao manuseamento e eliminação de medicamentos que contêm organismos geneticamente modificados.

As superfícies de trabalho e o material que possam ter estado em contacto com Glybera devem ser descontaminados com desinfetantes virucidas adequados com atividade para os vírus não encapsulados (por exemplo, libertadores de hipoclorito e cloro), durante pelo menos 10 minutos.

Preparação de Glybera para administração

Após calcular a quantidade de Glybera a administrar (ver secção 4.2), retire do congelador o número correto de frascos para injetável de utilização única para descongelar à temperatura ambiente (15 °C a 25 °C), aproximadamente 30 a 45 minutos antes do enchimento das seringas.

Após descongelar, cada frasco para injetável deve ser cuidadosamente invertido duas vezes a fim de garantir uma mistura regular. Os frascos para injetável devem ser visualmente inspecionados relativamente a partículas e à cor. A solução incolor transparente a ligeiramente opalescente tem de estar isenta de partículas visíveis. Só devem ser utilizadas soluções transparentes e incolores sem partículas visíveis. Se um frasco para injetável apresentar danos, as seringas para a injeção não devem ser preparadas e o procedimento de injeção deve ser adiado e reprogramado. O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve ser imediatamente informado.

Glybera é fornecido numa embalagem específica para o doente e contém, portanto, a quantidade precisa de frascos para injetável por doente, calculada de acordo com o peso do doente.

A quantidade de seringas calculada deve ser enchida a partir dos frascos para injetável descongelados, devendo ser rotuladas e colocadas num recipiente protegido da luz e adequado para o transporte para a sala onde o doente irá receber as injeções intramusculares.

Para evitar qualquer injeção de partículas da tampa devido a duas extrações, tem de utilizar-se uma agulha para a extração do frasco para injetável (que deve ficar dentro da tampa) e uma agulha diferente para cada seringa.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Amsterdão
Países Baixos

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

EU/1/12/791/001

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

Data da primeira autorização: 25 outubro 2012

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 DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL 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**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da substância ativa de origem biológica

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 45 and 61
1105 BA Amsterdão
Países Baixos

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

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Amsterdão
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

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

Sistema de farmacovigilância

O Titular da AIM tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância apresentado no Módulo 1.8.1. do Pedido de Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver 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 ciclo de RPS do medicamento deve seguir um ciclo semestral até decisão contrária, por parte do CHMP.

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

Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades de farmacovigilância detalhadas no Plano de Farmacovigilância e no Plano de Acompanhamento da Eficácia, de acordo com o PGR apresentado no Módulo 1.8.2. do Pedido de Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR adotadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, a atualização do PGR deve ser apresentada ao mesmo tempo que o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Além disso, deve ser apresentado um PGR atualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas atuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas atividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.

Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização

O titular da AIM deve criar um registo da doença destinado a recolher informações sobre a epidemiologia da doença e os dados demográficos, segurança e resultados da eficácia dos doentes com LPLD familiar tratada com Glybera. Os detalhes do funcionamento do registo serão acordados com as Autoridades Nacionais Competentes em cada Estado-Membro.

Todos os doentes tratados com Glybera serão incluídos no registo. Além disso, no final do ensaio, serão incluídos no registo os doentes que foram tratados com Glybera nos ensaios clínicos. Os médicos serão incentivados ainda a incluir doentes com LPLD familiar que não são tratados com Glybera.

O titular da AIM deverá chegar a acordo com as Autoridades Nacionais Competentes sobre os detalhes de um programa de acesso restrito e implementar esse programa a nível nacional, antes do lançamento. Glybera só será fornecido se os profissionais de saúde envolvidos no tratamento de um doente tiverem recebido o conjunto de material educacional e se o prescriptor confirmar que o doente concorda em participar no registo.

O conjunto de material educacional destinado aos profissionais de saúde tem de ser acordado com as Autoridades Nacionais Competentes antes da distribuição e será constituído pelos seguintes componentes:

- Informação do medicamento (Resumo das Características do Medicamento, Folheto Informativo do doente e Cartão de Alerta do Doente)
- Materiais educacionais destinados aos profissionais de saúde
- Materiais educacionais destinados aos doentes
- Diário de ocorrências do doente

1) Material educacional destinado aos Farmacêuticos, incluindo os seguintes elementos de segurança principais:

- Orientações detalhadas para a receção e conservação do produto, procedimento para a preparação, manuseamento e eliminação de Glybera
- Orientação para garantir que os doentes recebem o Cartão com Alerta do Doente incluído na embalagem.

2) Material educacional destinado aos médicos e outros profissionais de saúde envolvidos no tratamento de doentes com Glybera, incluindo os seguintes elementos de segurança principais:

- Orientações para um manuseamento, administração e eliminação seguros de Glybera
- Orientação para a seleção de doentes adequados para o tratamento de Glybera, incluindo:
 - a necessidade de realização de um teste genético antes do início do tratamento de forma a identificar os doentes que são elegíveis para o tratamento
 - os doentes não devem estar a tomar antiagregantes plaquetários ou outros anticoagulantes na altura da injeção
 - a necessidade de excluir qualquer infeção antes do início do tratamento imunossupressor
 - a necessidade de todos os doentes serem incluídos num programa de acompanhamento a longo prazo
- A necessidade de anestesia regional ou de anestesia raquidiana.

- Orientação relativa à necessidade de administração de imunossuppressores antes e após o tratamento
- Orientação relativa à necessidade de medir a resposta imunitária no nível inicial e aos 6 e 12 meses após o tratamento
- Orientação relativa à prevenção dos riscos associados às injeções intramusculares de Glybera, incluindo a necessidade de administração das injeções com a ajuda de ultrassonografia ou eletrofisiologia
- Instruções detalhadas relativas à dose, número e localização das injeções
- Orientação relativa aos cuidados do doente após a administração, incluindo a monitorização da febre
- Informações relativas à utilização de Glybera e a necessidade de evitar uma gravidez
- A necessidade de fornecer o material educacional aos doentes e solicitar o seu consentimento informado para que os mesmos possam ser incluídos no registo antes do tratamento
- A necessidade de informar os doentes sobre:
 - a necessidade e a duração de métodos contraceptivos de barreira
 - não doar órgãos, sangue ou células
 - a necessidade de continuar a seguir uma dieta pobre em gorduras e sem álcool
 - a necessidade de ter sempre o cartão de alerta do doente, incluído em cada embalagem a utilização do diário de ocorrências
- Detalhes do registo da doença:
 - a inclusão é obrigatória no caso dos doentes tratados com Glybera
 - os doentes que foram tratados com Glybera num ensaio clínico, devem ser incluídos no registo no final do ensaio
 - sempre que possível, devem ser incluídos os doentes com LPLD familiar que não são tratados com Glybera
 - a necessidade de obter o consentimento informado do doente antes do tratamento
 - como incluir os doentes no registo – incluindo os doentes que não são tratados com Glybera

3) Materiais educacionais destinados aos doentes tratados com Glybera, incluindo os seguintes elementos de segurança principais:

- Informações sobre o procedimento de tratamento com Glybera
- Informações sobre os sinais e sintomas a serem monitorizados após o tratamento, incluindo:
 - informações sobre os sinais e sintomas de uma diminuição/perda de eficácia
 - a utilização do diário de ocorrências e o que deve ser registado
- Informações sobre a necessidade de um acompanhamento a longo prazo no caso de Glybera, incluindo o registo
- Informações sobre a necessidade de evitar uma gravidez
- Aconselhamento sobre a necessidade e a duração de métodos contraceptivos de barreira
- Não doar órgãos, sangue ou células
- Aconselhamento sobre a necessidade de continuar a seguir uma dieta pobre em gorduras e sem álcool
- A necessidade de ter sempre o cartão de alerta do doente, incluído em cada embalagem

O titular da AIM fornecerá também o cartão de alerta do doente incluído em cada embalagem da medicação, o texto do qual é fornecido no Anexo III.

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
<p>O titular da AIM deve criar um programa de acompanhamento a longo prazo/registo da doença destinado a recolher informações sobre a epidemiologia da doença e os dados demográficos, segurança e resultados da eficácia dos doentes tratados com Glybera.</p> <p>Os doentes incluídos nos estudos clínicos (CT-AMT-010-01, CT-AMT 011-01, CT-AMT 011-02) devem ser acompanhados no registo LPLD.</p> <p>Todos os doentes tratados com Glybera devem ser incluídos no registo e devem ser recolhidos dados de forma sistemática para aumentar a base de dados:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) relativamente aos dados de eficácia, como por exemplo marcadores bioquímicos, enquanto parte da prática normal e frequência e gravidade da pancreatite e 2) relativamente à segurança, incluindo imunogenicidade contra Glybera e LPL. 3) O diário dietético e os dados da qualidade de vida devem também ser registados. <p>O diagnóstico de LPLD tem de ser confirmado por meio de um teste genético. Recomenda-se um acompanhamento de 15 anos para cada doente tratado.</p>	<p>Antes do lançamento do produto em cada país</p> <p>RPS/ reavaliação anual</p>
<p>Avaliação do metabolismo pós-prandial de CM, em pelo menos 12 doentes a serem escolhidos, antes e 12 meses e 24 meses após o tratamento com Glybera, além dos doentes incluídos no estudo CT-AMT.011.02; e oito indivíduos saudáveis no segundo estudo.</p> <p>Avaliação da resposta imunitária no nível inicial, aos 6 meses e aos 12 meses em pelo menos 12 doentes recentemente tratados.</p> <p>Os estudos devem ser realizados segundo um protocolo estabelecido.</p> <p>Os estudos irão incluir pelo menos 4 participantes por ano com início em Junho de 2015.</p> <p>Os resultados do estudo devem ser revistos anualmente.</p>	<p>31 Dezembro de 2022</p>

<p>Deve também ser fornecida uma reavaliação das respostas imunitárias de todos os doentes incluídos no estudo CT-AMT-011-01 através do uso de um método de ensaio validado.</p> <p>É necessário chegar a acordo quanto ao ensaio a ser utilizado no estudo.</p>	<p>RPS/ reavaliação anual</p>
--	---------------------------------------

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR**

Caixa azul

1. NOME DO MEDICAMENTO

Glybera 3×10^{12} cópias do genoma/ml solução injetável
Alipogene tiparvec

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

Cada frasco para injetável contém 1 ml extraível de solução contendo 3×10^{12} cópias do genoma (gc) de alipogene tiparvec.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de potássio
Dihidrogenofosfato de potássio
Cloreto de sódio
Fosfato dissódico
Sacarose
Água para preparações injetáveis
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
Embalagem específica para o doente contendo uma quantidade suficiente de frascos para injetável para administrar a cada doente
Foi também incluída uma folha absorvente líquida.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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.

Prazo de validade após a primeira abertura das seringas: 8 horas (se o espaço permitir)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar o frasco para injetável congelado a uma temperatura entre -25 °C e -15 °C.

Manter o frasco para injetável dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.

O medicamento não utilizado deve ser eliminado de acordo com os regulamentos locais relativos aos organismos geneticamente modificados.

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

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdão, Países Baixos.

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

EU/1/12/791/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS

RÓTULO DA CAIXA DE PLÁSTICO TRANSPARENTE SELADA (embalagem de 2 frascos para injetável)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Glybera 3×10^{12} cópias do genoma/ml solução injetável
Alipogene tiparvec

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

uniQure biopharma B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Via intramuscular.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Conservar congelado entre $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Este produto contém organismos geneticamente modificados.

Embalagem de 2 frascos para injetável.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS

RÓTULO DA CAIXA DE PLÁSTICO TRANSPARENTE SELADA (embalagem de 3 frascos para injetável)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Glybera 3×10^{12} cópias do genoma/ml solução injetável
Alipogene tiparvec

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

uniQure biopharma B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Via intramuscular.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Conservar congelado entre $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Este produto contém organismos geneticamente modificados.

Embalagem de 3 frascos para injetável.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEL

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Glybera 3×10^{12} cópias do genoma/ml solução injetável
Alipogene tiparvovec
Via intramuscular

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

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

Este produto contém organismos geneticamente modificados.

Cartão de Alerta do Doente

Informação na parte da frente:

Glybera

Cartão de Alerta do Doente

Número do lote individual:

Data do tratamento:

Nome do médico:

Telefone do médico:

Número de Código do Doente:

Fabricante e titular da licença do medicamento:

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61

1105 BA Amsterdão

Países Baixos

Informação na parte de trás:

Informação destinada aos doentes: Tenha sempre este cartão consigo! Apresente este cartão aos profissionais de saúde (médicos, enfermeiros) aquando da consulta ou hospitalização!

Informação destinada aos profissionais de saúde: Ao titular deste cartão foi administrado Glybera, um medicamento de terapia genética para a deficiência da lipoproteína lipase (LPLD) contendo organismos geneticamente modificados. Glybera é autorizado apenas para um único tratamento e não deve ser administrado novamente. Aquando da notificação de possíveis reações adversas, é necessário incluir o número de lote individual impresso na parte da frente deste cartão. O titular do cartão não deve doar sangue, órgãos ou tecidos e deve utilizar um método contraceptivo de barreira pelo menos durante 12 meses após o tratamento com Glybera.

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Glybera 3 x 10¹² cópias do genoma/ml solução injetável Alipogene tiparvovec

▼ 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 tomar 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.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico.
- O seu médico forneceu-lhe um cartão do doente. Leia-o com atenção e siga as instruções fornecidas.
- Deve apresentar este cartão aos seus profissionais de saúde (médicos, enfermeiros) quando da consulta ou hospitalização. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Glybera e para que é utilizado

Glybera contém alipogene tiparvovec, um medicamento de terapia genética cujo mecanismo de ação consiste em fornecer um gene ao organismo para corrigir uma deficiência genética. Pertence a um grupo de medicamentos chamados agentes modificadores dos lípidos.

Glybera é utilizado no tratamento de uma doença específica hereditária conhecida como "deficiência da lipoproteína lipase (LPLD)".

A lipoproteína lipase (LPL) é uma substância que ocorre naturalmente no organismo (conhecida como uma enzima), que controla o nível de certas gorduras no sangue. Na deficiência da lipoproteína lipase, esta enzima não está presente devido a um defeito genético. As pessoas que sofrem desta doença têm uma acumulação de níveis de gordura muito elevados no sangue (hiperquilomicronemia).

Glybera é utilizado para o tratamento de doentes adultos diagnosticados com deficiência da lipoproteína lipase (LPLD) e sofrendo de crises graves ou repetidas de pancreatite apesar das restrições de gordura na dieta. O diagnóstico de LPLD tem de ser confirmado por meio de um teste genético. Glybera só lhe será administrado se apresentar níveis detetáveis de proteína LPL no sangue.

2. O que precisa de saber antes de tomar Glybera

Não tome Glybera

- se tem alergia ao alipogene tiparvec ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6, "Outras informações"),
- se o seu sistema imunitário não funciona corretamente,
- se tem um risco aumentado de hemorragia (sangramento) ou uma doença muscular,
- se está a tomar contraceptivos orais.

Se alguma das situações acima se aplicar a si, ou se não tiver a certeza sobre alguma delas, fale com o seu médico antes de tomar Glybera.

Advertências e precauções

- É importante que compreenda totalmente os benefícios e riscos associados ao tratamento através de uma conversa com o seu médico.
- É importante que informe o seu médico se tem uma infeção ativa de qualquer tipo antes de tomar os medicamentos que lhe são dados para reduzir as defesas do seu organismo (imunossuppressores) e antes de tomar Glybera. Ver também secção 3, "Como tomar Glybera".
- Glybera é um produto de terapia genética. Contém organismos geneticamente modificados. Após o tratamento com Glybera, não doe sangue, órgãos, tecidos e células para transplantes a fim de evitar a disseminação das células que contêm o seu medicamento.
- Informe o seu médico se sofre de diabetes.
- Deve continuar a seguir uma dieta pobre em gorduras e sem álcool. As pessoas diagnosticadas com deficiência da lipoproteína lipase são aconselhadas a ter cuidado com a sua dieta, tanto antes como depois da terapia com Glybera; devem limitar o consumo de "gorduras de dietas normais" e não devem beber álcool.

Testes de monitorização adicionais

Serão colhidas pequenas quantidades de sangue antes do tratamento, 6 meses e 12 meses após o tratamento para verificar a resposta do sistema imunitário (de defesa) do seu organismo, ao tratamento com Glybera.

Crianças e adolescentes

Não se recomenda a utilização de Glybera em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Glybera

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar o seguinte **antes** de lhe ser administrado Glybera:

- Um medicamento com impacto na coagulação do sangue como, por exemplo, ácido acetilsalicílico (aspirina), uma substância presente em muitos medicamentos utilizados para alívio da dor e descida da febre, bem como medicamentos utilizados para evitar a coagulação do sangue (por exemplo, anticoagulantes como varfarina e heparina). Estes medicamentos não devem ser tomados pelo menos durante uma semana antes das injeções nas pernas ou um dia após lhe terem sido administradas as injeções. Tomar estes medicamentos antes de lhe ser administrado ou ao mesmo tempo que lhe é administrado Glybera pode causar hemorragias (sangramentos) ou nódos negros desnecessários nos locais de injeção.
- Contraceptivos orais (ver secção 2 "O que precisa de saber antes de tomar Glybera").

Glybera com álcool

As pessoas diagnosticadas com deficiência da lipoproteína lipase são aconselhadas a terem cuidado com a sua dieta, tanto antes como após a terapia com Glybera. Não devem beber álcool.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Glybera não é normalmente recomendado para utilização durante a gravidez. A experiência com a utilização de Glybera em mulheres grávidas é extremamente limitada.

- É importante que informe o seu médico se estiver grávida, pensa que possa estar grávida ou se está a planear engravidar. O seu médico irá ponderar o benefício para si em relação ao risco para o seu bebé de tomar Glybera enquanto estiver grávida.
- Use métodos contraceptivos de barreira, como preservativos, para evitar engravidar durante o tratamento e pelo menos durante 12 meses após o tratamento. Não tome contraceptivos orais uma vez que estes podem agravar a doença; use preservativos para que a menor quantidade possível de Glybera passe para o seu parceiro ou do seu parceiro.
- Se engravidar durante o tratamento com Glybera, informe o seu médico.

Desconhece-se se Glybera passa para o leite materno. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com Glybera.

Os **doentes do sexo masculino** devem usar preservativos pelo menos durante 12 meses após a injeção com Glybera. O uso de preservativos reduz a quantidade de Glybera que poderá ser deixada no organismo da mulher.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Foram observadas tonturas frequentes após a administração de Glybera. Deve ter este facto em conta quando conduzir ou utilizar máquinas. Fale com o seu médico sobre este assunto.

Informações importantes sobre alguns componentes de Glybera

Glybera contém sódio e potássio. A quantidade de sódio e potássio que poderá receber depende do número de injeções de que necessita; o seu médico irá determinar esse número em função do seu peso. Deve tomar este dado em consideração se está num regime alimentar com sódio controlado. Este medicamento contém potássio, menos de 1 mmol (39 mg) por administração em 27 locais de injeção a 60 locais de injeção, ou seja, é essencialmente “isento de potássio”.

3. Como tomar Glybera

A terapêutica com Glybera será supervisionada por um médico especializado no tratamento de doentes afetados pela sua doença e o medicamento ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro com qualificações e formação adequadas.

Glybera ser-lhe-á administrado numa sessão de administração de terapia única num hospital. Nessa altura, ser-lhe-á administrada uma série de injeções (27 a 60 injeções) nos músculos das partes superior e inferior das pernas. A dose de que necessita depende do seu peso e é calculada pelo seu médico.

Devido ao grande número de injeções individuais que irá receber durante a sessão de terapia com Glybera, ser-lhe-á dada uma anestesia regional na coluna (que irá adormecer unicamente as suas pernas) ou uma anestesia mais localizada antes de lhe serem administradas as injeções de Glybera. O seu médico falará consigo sobre a anestesia e sobre a forma como será dada.

Após a administração de Glybera, poderá reparar que as suas pernas têm uma cor amarelada; isto pode acontecer no caso de ter sido utilizado iodo para limpar (esterilizar) as suas pernas antes de lhe ser administrado o medicamento. Esta situação desaparecerá ao fim de algum tempo. Terá de ficar no hospital durante algumas horas ou de um dia para o outro para confirmar que não teve nenhuns

efeitos secundários do medicamento ou da anestesia.

Glybera deve ser-lhe administrado numa única sessão de tratamento. Não se recomenda a repetição da administração de Glybera após esta primeira sessão de tratamento.

É importante que, na altura da primeira administração de Glybera, o sistema imunitário (de defesa) do seu organismo não tenha sido ativado. Para evitar que isso aconteça, o seu médico irá também receitar um tratamento com medicamentos que anulam o sistema imunitário (conhecidos como imunossuppressores), que terá início 3 dias antes do dia da injeção com Glybera e se prolongará por 12 meses após a mesma. Exemplos destes imunossuppressores são a ciclosporina e o micofenolato de mofetil. Além disso, a metilprednisolona pode ser administrada meia hora antes da administração de Glybera. É importante que tome estes medicamentos de acordo com as instruções que lhe forem dadas. Não pare de os tomar sem falar com o seu médico.

Peça ao seu médico mais informações sobre o medicamento imunossupressor exato que irá tomar.

Se tomar mais Glybera do que deveria

Como este medicamento lhe é administrado por um médico, é pouco provável que lhe administrem uma quantidade demasiado grande. No caso de serem administradas por engano duas doses num local de injeção, tal poderá provocar uma maior reação local como, por exemplo, hematomas ou sensibilidade. O seu médico tratará estes casos da forma adequada.

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:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 doente em cada 10)

- dor nas pernas (dor nas extremidades)
- temperatura corporal elevada
- cansaço (fadiga)
- dores de cabeça
- hematomas (nódos negros) nos músculos das partes superior e inferior das pernas devido às injeções. Desaparecem ao fim de um curto período.
- Aumento dos níveis sanguíneos da enzima muscular creatina quinase.

Frequentes (podem afetar até 1 doente em cada 10)

- dor abdominal (de barriga)
- náuseas
- obstipação (prisão de ventre)
- arrepios
- febre
- dor muscular e dor e rigidez das articulações
- dificuldade em respirar, dor no peito ao inspirar e palpitações que podem ser causadas por bloqueio do principal vaso sanguíneo do pulmão
- sensação de ardor
- tensão arterial alta
- sensação como se tivesse um inseto a andar sobre (ou sob) a pele
- retenção de líquidos
- falta de apetite

- tonturas
- erupção cutânea (na pele)
- espasmos nos músculos
- sensação de esvaimento
- crescimento de pelos.
- desconforto no local da injeção, inchaço, erupção cutânea e dor

Efeitos secundários dos seus imunossuppressores

Além de lhe ser administrado Glybera, ser-lhe-ão dados outros medicamentos chamados imunossuppressores (ver secção 3, “Como tomar Glybera”). É importante que pergunte ao seu médico quais são os efeitos secundários desses outros medicamentos. O seu médico deverá dar-lhe uma cópia do folheto informativo (como este), mas relativo aos imunossuppressores que terá de tomar. Não pare de os tomar sem falar com o seu médico.

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 Anexo V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Glybera

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

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

Os frascos para injetável devem ser conservados e transportados congelados entre -25 °C e -15 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Uma vez descongelado, o medicamento tem de ser utilizado imediatamente; se não forem utilizados imediatamente, os frascos para injetável devem ser conservados no frigorífico, a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, e ao abrigo da luz durante o máximo de 8 horas.

No caso de não ser conservado no frigorífico, o medicamento pode ser conservado em seringas até um máximo de 25 °C, e ao abrigo da luz durante o máximo de 8 horas.

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados e deve ser eliminado de acordo com os regulamentos locais relativos a esses medicamentos.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Glybera

A substância ativa é o alipogene tiparovec.

Cada frasco para injetável de alipogene tiparovec contém 1 ml de solução, contendo 3×10^{12} cópias do genoma (gc).

Cada embalagem específica para o doente contém uma quantidade suficiente de frascos para injetável para administrar a cada doente 1×10^{12} gc/kg de peso corporal.

Os outros componentes são fosfato dissódico, cloreto de potássio, fosfato monopotássico, cloreto de sódio, sacarose e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Glybera e conteúdo da embalagem

Glybera é uma solução injetável incolor, transparente a ligeiramente opalescente, fornecida num frasco para injetável de vidro transparente, com uma tampa para injeção siliconizada e selo destacável.

Cada caixa de plástico transparente moldada e selada contém 2 ou 3 frascos para injetável individuais com uma folha absorvente de líquidos. A embalagem específica para o doente contém um número variável de caixas com base no peso corporal do doente.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

uniQure biopharma B.V., Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdão, Países Baixos.

Fabricante

uniQure biopharma B.V., Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdão, Países Baixos.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Chiesi Pharma 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

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

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

United Kingdom

Chiesi Ltd
Tel: + 44 0161 4885555

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

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

Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

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

A terapêutica com Glybera tem de ser prescrita por um médico e administrada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com LPLD e na administração de terapia genética, em colaboração plena com o doente. Durante a administração de Glybera devem estar sempre rapidamente disponíveis os tratamentos e a supervisão adequados em caso de um episódio anafilático na sequência da administração.

Posologia

A dose total máxima de Glybera para administração é 1×10^{12} gc/kg de peso corporal.

Glybera é autorizado apenas para um único tratamento. Não existem dados disponíveis sobre a

administração repetida de Glybera, pelo que Glybera não deve ser administrado novamente.

Glybera é administrado como uma série única de injeções intramusculares nas pernas. A dose recomendada por local de injeção é $1,5 \times 10^{12}$ gc ou 0,5 ml de solução injetável. Para cada local de injeção, deve ser usada uma seringa de 1 ml com marcas de volume nítidas de 0,5 ml. Os volumes por local de injeção não devem ser superiores a 0,5 ml. As seringas não devem ser usadas mais de uma vez.

O tratamento deve ser monitorizado através da medição dos anticorpos neutralizantes e da resposta das células T ao AAV1 e à LPL^{S447X} tanto no nível inicial como 6 e 12 meses após o tratamento.

Glybera só deve ser utilizado depois de o diagnóstico de LPLD ser confirmado por meio de um teste genético adequado.

Para calcular o número de frascos para injetável, o peso do doente é determinado por arredondamento até ao kg inteiro mais próximo. O peso do doente deve ser dividido por 3 e, em seguida, arredondado para o número inteiro seguinte mais alto. Este é o número de frascos para injetável que têm de ser administrados.

Para calcular o número de locais de injeção e o número de seringas, o peso do doente é determinado por arredondamento até ao kg inteiro mais próximo. O peso do doente deve ser dividido por 3 e, em seguida, sem arredondar, este número deve ser multiplicado por 2 e arredondado para o número inteiro seguinte mais alto. Este é o número de locais de injeção e o número total de seringas (cada uma cheia com 0,5 ml) necessário para administrar um volume de 0,5 ml por local de injeção para o tratamento do doente.

No quadro seguinte são apresentados exemplos de esquemas posológicos típicos com base no peso corporal dos doentes:

Peso corporal (kg)	Número de frascos para injetável (1 ml)	Número de seringas de 1 ml (cada uma cheia com 0,5 ml)	Número de locais de injeção
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

Deve ser administrado um regime imunossupressor a partir de três dias antes da administração de Glybera e durante 12 semanas após a mesma: recomenda-se ciclosporina (3 mg/kg/dia) e micofenolato de mofetil (2 x 1 g/dia).

Além disso, meia hora antes da injeção de Glybera, deve ser administrado 1 mg/kg de metilprednisolona por bólus intravenoso.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Glybera em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis.

Idosos

A experiência com a utilização de Glybera em idosos é limitada. Não é necessário qualquer ajuste da dose na população idosa.

É possível que a dose do imunossupressor tenha de ser ajustada.

Compromisso renal ou hepático

A experiência com a utilização de Glybera em doentes com compromisso renal ou hepático é limitada. Não é necessário qualquer ajuste da dose de Glybera.

Modo de administração

Após a injeção intramuscular, o doente receberá injeções múltiplas de 0,5 ml (uma injeção por seringa), distribuídas pelos músculos das partes inferior e superior das pernas, em condições assépticas, como a desinfeção com iodo.

Aconselha-se a anestesia raquidiana ou anestesia regional antes da administração intramuscular, devido ao número de injeções necessárias. Em caso de contra-indicação para este procedimento, aconselha-se a sedação profunda em sua substituição.

Em circunstância alguma o Glybera deverá ser administrado por via intravascular.

De forma a garantir a injeção intramuscular, aconselha-se a monitorização das injeções através de ultrassonografia ou eletrofisiologia.

Instruções de utilização, manuseamento e eliminação

Consulte as orientações locais relativas à segurança biológica aplicáveis ao manuseamento e eliminação de medicamentos que contêm organismos geneticamente modificados.

As superfícies de trabalho e o material que possam ter estado em contacto com Glybera devem ser descontaminados com desinfetantes virucidas adequados com atividade para os vírus não encapsulados (por exemplo, libertadores de hipoclorito e cloro), durante pelo menos 10 minutos.

Preparação de Glybera para administração

Após calcular a quantidade de Glybera a administrar (ver secção posologia), retire do congelador o número correto de frascos para injetável de utilização única para descongelar à temperatura ambiente (15 °C a 25 °C), aproximadamente 30 a 45 minutos antes do enchimento das seringas.

Após descongelar, cada frasco para injetável deve ser cuidadosamente invertido duas vezes a fim de garantir uma mistura regular. Os frascos para injetável devem ser visualmente inspecionados relativamente a partículas e à cor. A solução incolor transparente a ligeiramente opalescente tem de estar isenta de partículas visíveis. Só devem ser utilizadas soluções transparentes e incolores sem partículas visíveis. Se um frasco para injetável apresentar danos, as seringas para a injeção não devem ser preparadas e o procedimento de injeção deve ser adiado e reprogramado. O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve ser imediatamente informado.

Glybera é fornecido numa embalagem específica para o doente e contém, portanto, a quantidade precisa de frascos para injetável por doente, calculada de acordo com o peso do doente.

A quantidade de seringas calculada deve ser enchida a partir dos frascos para injetável descongelados, devendo ser rotuladas e colocadas num recipiente protegido da luz e adequado para o transporte para a sala onde o doente irá receber as injeções intramusculares.

Para evitar qualquer injeção de partículas da tampa devido a duas extrações, tem de utilizar-se uma agulha para a extração do frasco para injetável (que deve ficar dentro da tampa) e uma agulha

diferente para cada seringa.

Medicamento já não autorizado