PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Glybera 3×10^{12} kopií genomu/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Alipogen tiparvovek obsahuje variantu $LPLS^{447X}$ lidského genu pro lipoproteinovou lipázu (LPL) ve vektoru. Vektor se skládá z bílkovinného obalu odvozeného ze sérotypu 1 adeno-asociovaného viru (AAV1), cytomegalovirového (CMV) promotoru, posttranskripčního regulačního elementu viru hepatitidy sviště lesního a invertovaných terminálních repetic odvozených z AAV2. Alipogen tiparvovek je produkován za použití hmyzích buněk a technologie rekombinantních bakulovirů.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jedna injekční lahvička alipogenum tiparvovecum obsahuje 1 extrahovatelný ml roztoku, obsahující 3×10^{12} kopií genomu (gc).

Jedno balení určené pro konkrétního pacienta obsahuje počet injekčních lahviček dostačující pro podání dávky 1×10^{12} LPL^{S447X} gc/kg tělesné hmotnosti tohoto pacienta.

Pomocná látka se známým účinkem:
Tento léčivý přípravek obsahuje 47,5 mg sodíku na podání do 27 míst vpichu až 105,6 mg sodíku na podání do 60 míst vpichu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.
Čirý až lehce opalescentní bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Glybera je indikován u dospělých pacientů s diagnózou familiárního deficitu lipoproteinové lipázy (LPLD) a s výskytem závažné pankreatitidy nebo mnohočetných epizod pankreatitidy navzdory omezení příjmu tuků v potravě. Diagnóza LPLD musí být potvrzena genetickým vyšetřením. Tato indikace je omezena na pacienty s měřitelnými hladinami proteinu LPL (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Glybera by měl být podáván pouze v případě, že byla diagnóza LPLD potvrzena příslušným genetickým vyšetřením (viz bod 5.1).

Léčivý přípravek již není registrován

Léčba přípravkem Glybera musí být po důkladné konzultaci s pacientem předepsána lékařem se zkušenostmi s léčbou pacientů s LPLD a podáváním genové terapie a musí probíhat pod jeho dohledem. Pro případ výskytu anafylaktické reakce po podání tohoto léčivého přípravku musí být během podávání přípravku Glybera vždy okamžitě dostupná náležitá lékařská péče a dohled.

Dávkování
Maximální celková podávaná dávka přípravku Glybera je 1×10^{12} gc/kg tělesné hmotnosti.

Přípravek Glybera je schválen pouze pro jednorázovou léčbu. Údaje o opakovaném podání přípravku Glybera nejsou k dispozici, proto by přípravek Glybera neměl být opětovně podán.

Přípravek Glybera se podává jako jednorázová série intramuskulárních injekcí do dolních končetin. Dávka na jedno místo vpichu je $1,5 \times 10^{12}$ gc, čili 0,5 ml injekčního roztoku. Pro aplikaci do jednoho místa vpichu musí být použita jedna injekční stříkačka o objemu 1 ml s jasnými značkami objemu 0,5 ml. Do jednoho místa vpichu nesmí být podány objemy vyšší než 0,5 ml. Injekční stříkačky se nesmí použít vícekrát než jednou.

Léčba by měla být monitorována stanovením neutralizačních protilátek a T-buněčné odpovědi proti AAV1 a LPL^{S447X} a T-buněčné odpovědi na začátku léčby a rovněž po 6 a 12 měsících od ukončení léčby.

K výpočtu počtu injekčních lahviček se zjistí tělesná hmotnost pacienta zaokrouhlená k nejbližšímu celému kg. Hmotnost pacienta se vydělí třemi a zaokrouhlí nahoru na nejbližší celé číslo. Dosažený výsledek představuje počet injekčních lahviček k podání.

K výpočtu počtu míst vpichu a počtu injekčních stříkaček se zjistí tělesná hmotnost pacienta zaokrouhlená k nejbližšímu celému kg. Hmotnost pacienta se vydělí třemi, toto číslo bez zaokrouhlení se poté vynásobí dvěma a zaokrouhlí nahoru na nejbližší celé číslo. Toto je počet míst vpichu a celkový počet injekčních stříkaček (každá s 0,5 ml náplně) potřebných pro léčbu pacienta.

Příklady typických dávkovacích schémat na základě tělesné hmotnosti pacientů jsou uvedeny v tabulce níže:

Tělesná hmotnost (kg)	Počet injekčních lahviček (1 ml)	Počet injekčních stříkaček o objemu 1 ml (každá s 0,5 ml náplně)	Počet míst vpichu
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

Imunosupresivní léčba by měla být podávána od tří dnů před podáním přípravku Glybera a po dobu 12 týdnů po něm: doporučuje se cyklosporin (3 mg/kg/den) a mykofenolát mofetil (2 x 1 g/den).

Třicet minut před injekcí přípravku Glybera by měl být též podán intravenózní bolus 1 mg/kg methylprednisolonu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Glybera u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena.

Léčivý přípravek již není registrován

Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti
Zkušenosti s podáváním přípravku Glybera starším subjektům jsou omezené. U starších pacientů není nutná žádná úprava dávkování.
Může být nutné upravit dávku imunosupresiva.

Porucha funkce ledvin nebo porucha funkce jater
S použitím přípravku Glybera u pacientů s poškozením ledvin nebo jater jsou omezené zkušenosti. Žádná úprava dávkování přípravku Glybera není nutná.

Způsob podání
Při aplikaci intramuskulárních injekcí pacient dostane za aseptických podmínek, jako je použití jódu, řadu injekcí o objemu 0,5 ml (jedna injekce z jedné stříkačky), rozmístěných do svalů horní i dolní části dolních končetin.

Vzhledem k potřebnému počtu injekcí se před intramuskulární aplikací doporučuje podat spinální nebo regionální anestezii. Pokud je takový postup kontraindikován, doporučuje se místo toho použít hluboké sedace.

Přípravek Glybera by neměl být v žádném případě podáván intravaskulárně (viz bod 4.4).

Aby byla zajištěna intramuskulární aplikace injekce, doporučuje se injekce provádět pod ultrazvukovou nebo elektrofyziologickou kontrolou.

Návod k použití přípravku, zacházení s ním a jeho likvidaci je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Imunodeficience
- Vzhledem k velkému počtu potřebných intramuskulárních injekcí nesmí být léčba podávána pacientům se zvýšeným rizikem krvácení (např. trombocytopenií) a onemocněním svalů (jako je např. myositida).
- V době injekce a nejméně jeden týden před podáním injekcí nebo jeden den poté nesmí být současně s přípravkem Glybera používán antiagregační nebo jiný antikoagulační léčivý přípravek.
- Užívání perorální antikoncepce (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy. Je třeba dodržovat místní pravidla biologické bezpečnosti týkající se takových přípravků (viz bod 6.6).

Přípravek Glybera by měl být podáván pouze pacientům s hmotností proteinu LPL o hodnotě nejméně 5 % normálu. Množství LPL by mělo být stanoveno metodou ELISA nebo jinou odpovídající metodou. Množství LPL bílkoviny by mělo být stanoveno z krevního vzorku pacienta ve srovnání s kontrolním vzorkem odebraným od zdravého dobrovolníka.

Dieta
Léčba přípravkem Glybera nevyřeší ataky akutní pankreatitidy. Pacientům je doporučeno i nadále dodržovat nízkotučnou dietu a zdržet se konzumace alkoholu.

Léčivý přípravek již není registrován

Diabetičtí pacienti
U diabetických pacientů jsou k dispozici pouze omezené údaje. Diabetes mellitus se často vyskytuje u pacientů, kteří mají nejzávažnější symptomy LPLD. Možnost léčit diabetické pacienty trpící LPLD by měla být lékařem pečlivě zvážena.

Imunosupresiva (viz bod 5.2)
Bezprostředně před zahájením imunosupresivní léčby a před injekcí přípravku Glybera je nutno pacienta vyšetřit, zda nevykazuje příznaky aktivního infekčního onemocnění jakékoli povahy, a v případě takové infekce musí být zahájení léčby odloženo, dokud se pacient neuzdraví.

Tromboembolické příhody
Deficit lipoproteinové lipázy (LPLD) je spojen s hyperviskózním/hyperkoagulačním stavem. Riziko (trombo)embolických příhod během podání přípravku Glybera a krátce po podání může být dále zvýšeno v důsledku spinální anestezie a velkého počtu intramuskulárních injekcí. Před podáním přípravku Glybera se doporučuje vyhodnotit rizikový profil každého jednotlivého pacienta. Řiďte se platnými místními nebo mezinárodními doporučeními pro profylaxi (viz rovněž bod 4.5).

Dárcovství buněk a tkání
Léčení pacienti nesmí darovat krev, orgány, tkáně a buňky k transplantaci. Tyto informace jsou také uvedeny na výstražné kartě pacienta přípravku Glybera.

Kreatinfosfokináza v séru
Při používání přípravku Glybera může dojít k vzestupu aktivity sérové kreatinkinázy, která se projeví asi 2 týdny po podání, vrcholí po asi 8 týdnech a do 26. týdne se vrátí k původním hodnotám. U jednoho pacienta došlo v souvislosti se zvýšenou aktivitou sérové kreatinkinázy k myoglobinurii.

Vzorky svalů z biopsie odebrané až 52 týdnů po podání přípravku Glybera vykazují infiltraci lymfocytů a makrofágů. Dlouhodobé následky této buněčné infiltrace nejsou známy.

Obsah sodíku a draslíku
Tento léčivý přípravek obsahuje 47,5 mg sodíku na podání do 27 míst vpichu až 105,6 mg sodíku na podání do 60 míst vpichu. To je nutné vzít v úvahu u pacientů dodržujících dietu s omezeným příjmem sodíku.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku na podání do 27–60 míst vpichu, tedy je prakticky bez obsahu draslíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kromě předklinických a klinických studií s mykofenolát mofetilem a cyklosporinem nebyly provedeny žádné studie interakcí.

V době injekce nesmí být současně s přípravkem Glybera používány antiagregační nebo jiné antikoagulační léčivé přípravky. Před podáním přípravku Glybera by měly být upraveny koagulační parametry. Antiagregační nebo jiné antikoagulační léčivé přípravky by neměly být užívány nejméně jeden týden před injekcemi do dolních končetin a jeden den po nich (viz bod 4.3).

Užívání perorální antikoncepce je u pacientek s LPLD kontraindikováno (viz bod 4.3), jelikož by to mohlo zhoršit základní onemocnění.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen
Ženy ve fertilním věku je třeba poučit, aby používaly spolehlivé bariérové metody antikoncepce podle doporučení pro imunosupresiva po dobu nejméně 12 měsíců od zahájení léčby (9 měsíců po ukončení

Léčivý přípravek již není registrován

užívání imunosupresiv). Proto se doporučuje používat bariérové metody antikoncepce po dobu nejméně 12 měsíců po podání přípravku Glybera.

Užívání perorální antikoncepce je u pacientek s LPLD kontraindikováno (viz bod 4.3), jelikož by to mohlo zhoršit základní onemocnění.

Mužským pacientům, včetně mužů po vasektomii, se doporučuje používat bariérové metody antikoncepce po dobu nejméně 12 měsíců po podání přípravku Glybera.

Těhotenství

Dostupné údaje o podávání přípravku Glybera během těhotenství jsou velmi omezené. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky přípravku Glybera na průběh těhotenství nebo embryonální/fetální vývoj (viz bod 5.3).

Přípravek Glybera by měl být těhotným ženám podáván pouze tehdy, pokud možný přínos pro matku převáží možné riziko pro plod.

Kojení
Není známo, zda se přípravek Glybera vylučuje do lidského mateřského mléka. Přípravek Glybera se nemá podávat kojícím ženám, a to po celou dobu kojení.

Fertilita
Nejsou k dispozici klinické údaje o vlivu přípravku Glybera na fertilitu. Ve studiích na zvířatech nebyly účinky na fertilitu samců a samic hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Glybera má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje; po podání přípravku Glybera byly často pozorovány závratě (viz bod 4.8). Pacientům se závratí se nedoporučuje řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu
Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je bolest končetin, která se vyskytuje přibližně u jedné třetiny pacientů. U jednoho pacienta byla diagnostikována plicní embolie 7 týdnů po léčbě. Vzhledem k malé populaci pacientů a velikosti souborů neposkytují zachycené nežádoucí účinky a závažné nežádoucí účinky úplný pohled na povahu a frekvenci těchto příhod.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků
Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže a seřazeny podle třídy orgánových systémů a frekvence podle MedDRA. Velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1 000 až <1/100); vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000); velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté	Časté
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Pocity pálení, závrať, mravenčení, presynkopa
Cévní poruchy		Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Námahová dyspnoe, plicní embolie

Léčivý přípravek již není registrován

Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha, nauzea, zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Abnormální růst ochlupení, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest končetin	Artritida, nepříjemné pocity v končetinách, svalové křeče, svalové napětí, muskuloskeletální ztuhlost, myalgie, bolest svalů, bolest šíje, pocit tíže, akutní a chronická myozitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava, hypertermie	Zimnice, bolest v místě vpichu, periferní edém, pyrexie
Vyšetření	Zvýšení aktivity sérové kreatinkinázy	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Kontuze	Nepříjemné pocity v místě vpichu, otok v místě vpichu, svědění v místě vpichu

Imunogenita
Byla zaznamenána imunitní odpověď, a to navzdory užívání imunosupresiv.
V klinických hodnoceních s přípravkem Glybera byly protilátky proti bílkovinnému obalu adeno-asociovaného viru (AAV) přítomny před léčbou u 18 z 27 subjektů; po podání přípravku Glybera se anti-AAV protilátky objevily nebo se jejich hladiny zvýšily u všech subjektů. Klinický význam této protilátkové odpovědi není znám (opakované podání viz bod 4.2).

Neutralizační test nebyl použit.

Přibližně u poloviny subjektů byla detekována T-buněčná odpověď na AAV, a to pouze po léčbě.
U žádného subjektu nebyla detekována T-buněčná odpověď na LPL.

S výjimkou jednoho případu horečky (39,9 ºC) ve studii CT-AMT-011-01, která odezněla během jednoho dne, se nevyskytly žádné závažné nežádoucí účinky spojené s přípravkem Glybera nebo imunosupresí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V předklinických studiích nevedlo podání dávek ve výši desetinásobku doporučené dávky (1×10^{13} gc/kg) k žádným celkovým systémovým nežádoucím projevům nebo příznakům. V případě předávkování se doporučuje symptomatická a podpůrná léčba podle potřeby a rozhodnutí ošetřujícího lékaře.
V případě chybného podání dvou dávek do jednoho místa vpichu může dojít ke zvýšení výskytu místních reakcí, jako např. pohmoždění nebo citlivost.
Lokální bolest nebo citlivost lze řešit symptomatickou léčbou, např. podáním lokálních nebo systémových analgetik.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující hladinu lipidů, jiná léčiva ovlivňující hladinu lipidů, ATC kód: C10AX10.

Léčivý přípravek již není registrován

Mechanismus účinku

Přípravek Glybera obsahuje variantu LPL^{S447X} lidského genu pro LPL v adeno-asociovaném virovém vektoru sérotypu 1 (AAV1) určeném pro cílené vnesení do svalové tkáně. Přípravek Glybera se injikuje jako jednorázová série do svalstva dolních končetin, kde je přijat do myocytů. Elementy vektoru byly zvoleny takovým způsobem, že k expresi genu LPL^{S447X} dochází za využití expresního aparátu buňky a proteinový produkt transgenu LPL^{S447X} je vyráběn myocyty, aniž by byl vektor schopen se množit.

Farmakodynamické účinky

Lipoproteinová lipáza je klíčový enzym „prvního kroku“ v metabolismu lipoproteinů následujícím po příjmu tuku ve stravě. U jednotlivých pacientů bylo v rámci klinických studií pozorováno přechodné snížení hladin triglyceridů až po dobu 12 týdnů. Přípravek Glybera umožňuje dále expresi bílkoviny LPL ve svalu, kam byl přípravek injekčně aplikován, což se odráží ve zlepšení postprandiálního metabolismu chylomikronu (CM) pozorovaném na malém souboru pacientů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku Glybera byla hodnocena ve třech intervenčních klinických studiích s AAV1-LPL^{S447X} u pacientů s LPLD.

Před dvěma z těchto klinických hodnocení byly provedeny prospektivní observační studie, které hodnotily hladinu triglyceridů (TG) nalačno a příznaky a projevy LPLD u subjektů na dietě s omezením tuků. Přísné dodržování omezeného příjmu tuků ve stravě bylo obtížné.

V klinických studiích přípravku Glybera byla použita standardní genetická analýza (sekvenace). K potvrzení diagnózy by měl být použit příslušný test označený značkou CE, nebo plné sekvencování genů.

Klinické hodnocení CT-AMT-010-01

AAV1-LPL^{S447X} byl podán 8 pacientům s LPLD ve 12týdenní otevřené studii s eskalací dávky (1×10^{11} gc až 3×10^{11} gc na kilogram tělesné hmotnosti i.m.). Nevyskytly se žádné závažné nežádoucí účinky související s lékem a nebyla pozorována toxicita omezující dávku. U poloviny subjektů byla zaznamenána odpověď T buněk na vektor. Přechodné a proměnlivé snížení mediánu hladin triglyceridů ve srovnání s hodnotami před podáním léku bylo zaznamenáno u všech pacientů.

Klinické hodnocení CT-AMT-011-01

Cílem této otevřené studie s navýšením dávky přípravku bylo zhodnotit profil bezpečnosti a snížení hladin triglyceridů (TG) v plazmě nalačno po 12 týdnech od podání přípravku Glybera u 14 pacientů s LPLD. Všichni pacienti byli během 12týdenní hlavní fáze studie na kontrolované dietě s nízkým obsahem tuků. Prvním 2 pacientům zařazeným do studie byla podána dávka 3 x 10^{11} gc/kg, dalším 4 pacientům dávka 3 x 10^{11} gc/kg s imunosupresivním režimem (perorální cyklosporin a perorální mykofenolát mofetil ode dne po podání přípravku Glybera do 12 týdne) a posledním 8 pacientům byla podána dávka 1 x 10^{12} gc/kg s imunosupresivním režimem. T buněčná odpověď byla zaznamenána zhruba u poloviny pacientů, avšak neměla klinické následky. Na základě údajů o triglyceridech se jako nejoptimálnější jeví dávka 1×10^{12} gc/kg.

Klinické hodnocení CT-AMT-011-02

Toto je otevřená studie alipogen tiparvoveku ve fixní dávce 1x10^{12} gc/kg tělesné hmotnosti podané jako jednorázová série intramuskulárních injekcí. Do studie bylo zařazeno pět subjektů vhodných pro účast, které všechny dostaly alipogen tiparvovek. Subjekty také dostávaly denní perorální dávku 3 mg/kg/den cyklosporinu a 2 g/den mykofenolát mofetilu počínaje tři dny před podáním alipogen tiparvoveku až do 12. týdne. Třicet minut před aplikací alipogen tiparvoveku byl podán jeden intravenózní bolus methylprednisolonu (1 mg/kg tělesné hmotnosti).

U jednoho pacienta byla diagnostikována plicní embolie 7 týdnů po léčbě.

Léčivý přípravek již není registrován

U některých jednotlivých pacientů bylo pozorováno přechodné snížení hladin triglyceridů až po dobu 12 týdnů. Poté došlo k úpravě hladin triglyceridů k výchozím hodnotám. Došlo k prokazatelnému zlepšení postprandiálního metabolismu CM u 5/5 pacientů až do 14. týdne a u 3/3 pacientů, kteří byli nadále sledováni, až do 52. týdne.

Všechny intervenční studie pokračovaly jako dlouhodobé sledovací studie. Pacienti ve studii CT-AMT-010-01 byli sledováni po dobu až 5 let (n=6) po podání léčby, pacienti ve studii CT-AMT-011-01 po dobu až 5 let (n=13) a pacienti ve studii CT-AMT-011-02 po dobu až 1 roku (n=3).

Svalové biopsie odebrané půl roku po podání léčby prokázaly dlouhodobou expresi genu LPL a přítomnost biologicky aktivního proteinu LPL.

Klinické hodnocení CT-AMT-11-03
CT-AMT-011-03 bylo kombinovanou retrospektivní a prospektivní studií pro pacienty, kteří se účastnili studií CT-AMT-10-01, CT-AMT-11-01 nebo CT-AMT-11-02.
Během fáze sledování až 3 roky po léčbě byla zaznamenána klesající tendence ve výskytu a závažnosti pankreatitidy u 12 pacientů s mnoha atakami pankreatitidy během života.

Klinické hodnocení CT-AMT-11-05
Další sledování pacientů, kteří se účastnili studie CT-AMT-11-03 (medián času sledování činil 5,8 let po expozici přípravku Glybera) ukázalo zkrácení hospitalizací o 1 den na pacienta ročně (ve srovnání dobou před expozicí).

Pediatrická populace
Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Glybera všech podskupin pediatrické populace s deficitem lipoproteinové lipázy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Očekává se, že přípravek Glybera bude degradován endogenními katabolickými dráhami pro degradaci bílkovin a DNA.

Neklinická biodistribuce
Po intramuskulárním podání přípravku Glybera myším byla vektorová DNA přechodně detekována v krevním oběhu. Osm dní po podání byly vysoké hladiny vektorové DNA sekvence detekovány v injikovaném svalstvu a drenážních uzlinách. Kromě místa vpichu injekce byly nejvyšší počty kopií vektorové DNA nalezeny v játrech a krvi. Nejnižší počet kopií byl nalezen v mozku, plicích, srdci a neinjikovaných svalových skupinách. Počty kopií vektorové DNA nalezené v gonádách a reprodukčních orgánech byly nízké. S odstupem času zůstávaly zbytkové hladiny vektorové DNA vysoké v injikovaném svalstvu a inguinálních uzlinách, zatímco v ostatních orgánech se soustavně snižovaly. Hladiny vektorové DNA přípravku Glybera nalezené v gonádách byly měřitelné, byly však nižší než v jiných necílových orgánech.

Současné podávání imunosupresiv neovlivnilo charakter biodistribuce u myší ani při nízké, ani při vysoké dávce. Biodistribuce u ostatních zkoumaných druhů (koček a králíků) byla velmi podobná.

Klinická farmakokinetika a vylučování vektoru
Vylučování bylo v klinických studiích hodnoceno odběrem slin, moči a spermatu. Ve studii CT-

Léčivý přípravek již není registrován

AMT-011-02 byla též odebrána stolice. Po podání přípravku Glybera účastníkům byly nejvyšší koncentrace vektorové DNA detekovány v séru, s clearance o jeden až dva řády za týden.

Ve slinách byla vektorová DNA stále detekovatelná po dobu až 12 týdnů; v moči až 10 týdnů a ve spermatu až 26 týdnů. Všichni pacienti s výjimkou dvou dostávali imunosupresivum po dobu 12 týdnů. Existuje teoretické riziko, že by současné podávání imunosupresivní léčby mohlo vést k delšímu přetrvávání virové DNA v séru, jakož i k delšímu vylučování vektoru do slin, moči a spermatu.

Vysoké hladiny vektorové DNA byly pozorovány až 12 měsíců po podání přípravku v cílové tkáni pro přípravek Glybera, tj. v injikovaných svalech dolních končetin, nikoli však v neinjikovaných svalech.

Farmakokinetika u zvláštních populací, např. u starších pacientů, pacientů s poruchami funkce ledvin atd. Přípravek Glybera je injikován přímo do cílového orgánu, kosterního svalstva. Neočekává se, že by funkce jater a ledvin, polymorfismy cytochromu P450 či stárnutí ovlivnily klinickou účinnost nebo bezpečnost přípravku Glybera.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech provedených studiích na zvířatech byl přípravek Glybera po injekci dobře snášen bez významných klinických příznaků. Histopatologické vyšetření injikovaného svalstva u myší při klinické dávce ukázalo lokální buněčné infiltráty a známky degenerace a regenerace bez nekrózy. Tyto účinky byly závislé na dávce, v průběhu času však ustupovaly. Dle očekávání se u všech zvířat vytvořily protilátky proti bílkovinnému obalu AAV.

Při podání přípravku čtyři týdny před pářením nebyla u myší zaznamenána žádná fetální ani vývojová toxicita nebo toxicita pro mateřský organismus. Po podání přípravku samicím nebo samcům před pářením nebyla žádná vektorová DNA detekována v plodech.

Studie kancerogenity nebyly provedeny. Ve studiích toxicity však nebylo zaznamenáno žádné zvýšení výskytu nádorů. I když není k dispozici zcela adekvátní zvířecí model pro vyhodnocení tumorigenního potenciálu, dostupné toxikologické údaje nenaznačují riziko tumorigenicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid draselný
Dihydrogenfosforečnan draselný
Chlorid sodný
Sacharóza
Voda na injekce

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců pro zmrazené injekční lahvičky.

Léčivý přípravek musí být použit okamžitě po rozmrazení, pokud není použit okamžitě, měly by injekční lahvičky být uchovávány v chladničce při teplotě 2 ºC až 8 ºC a chráněny před světlem po

Léčivý přípravek již není registrován

dobu nejvýše 8 hodin.
Po rozmrazení by neměl být léčivý přípravek znovu zmražen.
Pokud není léčivý přípravek uchováván v chladničce, lze jej uchovávat v injekčních stříkačkách při teplotě do 25 °C a za ochrany před světlem po dobu nejvýše 8 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Injekční lahvičky uchovávejte a převážejte zmrazené při teplotě -25 ºC až -15 ºC. Uchovávejte injekční lahvičku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

1 ml roztoku v 2ml injekční lahvičce (sklo) se silikonizovanou chlorobutylovou injekční zátkou a odklápěcím uzávěrem.

Jeden předtvarovaný průhledný zatavený plastový obal obsahuje buď 2, nebo 3 jednotlivé injekční lahvičky se savým papírem. Poslední vnější krabička obsahuje různý počet plastových obalů v závislosti na dávce potřebné pro konkrétního pacienta.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k přípravě, zacházení a likvidaci
Řiďte se místními pravidly biologické bezpečnosti týkajícími se zacházení s léčivými přípravky obsahujícími geneticky modifikované organismy a likvidace takových přípravků.

Pracovní povrchy a materiály, které mohly přijít do styku s přípravkem Glybera, musí být dekontaminovány vhodnými virucidními dezinfekčními prostředky účinnými proti neobaleným virům (jako jsou např. chlornany a látky uvolňující chlór) po dobu expozice nejméně 10 minut.

Příprava přípravku Glybera k podání
Po výpočtu množství přípravku Glybera, které má být podáno (viz bod 4.2), vyjměte příslušný počet injekčních lahviček na jedno použití z mrazničky a nechte je rozmrazit při pokojové teplotě (15 ºC až 25 ºC) přibližně 30–45 minut před naplněním stříkačky.

Po rozmrazení je nutno každou injekční lahvičku dvakrát jemně převrátit, aby bylo zajištěno rovnoměrné promíchání. Lahvičky je nutno vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují cizí částice, a zkontrolovat barvu roztoku. Roztok musí být čirý až lehce opalescentní a bezbarvý a nesmí obsahovat viditelné částice. Roztok použijte pouze tehdy, je-li čirý, bezbarvý a bez viditelných částic. Pokud injekční lahvička vykazuje známky poškození, stříkačky pro injekci nepřipravujte a podání injekce odložte a naplánujte nový termín. Ihned o tom informujte držitele rozhodnutí o registraci.

Přípravek Glybera je dodáván v balení určeném pro konkrétního pacienta, a bude tudíž obsahovat přesný počet injekčních lahviček pro daného pacienta, vypočítaný na základě pacientovy tělesné hmotnosti.

Vypočítaný počet stříkaček je třeba naplnit rozmraženým roztokem z injekčních lahviček a stříkačky označit a vložit je do nádoby chráněné před světlem vhodné k přepravě do místnosti, kde budou pacientovi podány intramuskulární injekce.

Aby se zabránilo vpíchnutí částic ze zátky následkem dvou natažení, měla by být použita jedna jehla k natažení roztoku z injekční lahvičky (tato jehla se ponechá v zátce) a pro každou injekční stříkačku se musí použít samostatná jehla.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Léčivý přípravek již není registrován

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/791/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. října 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Léčivý přípravek již není registrován

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 45 a 61
1105 BA Amsterdam
Nizozemsko

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Amsterdam
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Systém farmakovigilance
Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance uvedený v modulu 1.8.1 žádosti o udělení rozhodnutí o registraci předtím, než bude léčivý přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude léčivý přípravek na trhu.

Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti
Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky. Zprávy PSUR pro tento léčivý přípravek mají být předkládány v půlročních intervalech, dokud CHMP neschválí jiný harmonogram.

Léčivý přípravek již není registrován

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Plán řízení rizik (RMP)
Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance a plánu sledování účinnosti, tak jak byly schváleny v RMP uvedeném v modulu 1.8.2. žádosti o udělení rozhodnutí o registraci, a dle případných následných aktualizací RMP schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný RMP předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný RMP předložen:
- jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo na činnosti k minimalizaci rizik,
- do 60 dnů po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik),
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky

Povinnost uskutečnit poregistrační opatření
Držitel rozhodnutí o registraci vytvoří registr onemocnění za účelem sběru informací ohledně epidemiologie onemocnění a demografie a výsledků z hlediska bezpečnosti a účinnosti u pacientů s familiárním LPLD léčených přípravkem Glybera. Způsob správy registru bude schválen příslušným vnitrostátním orgánem každého členského státu.

Do registru by měli být zapsáni všichni pacienti léčení přípravkem Glybera. Pacienti, kteří byli léčeni přípravkem Glybera v rámci klinických studií, by měli být do registru zapsáni po skončení klinické studie. Je třeba vyzývat lékaře, aby do registru byli zařazeni rovněž pacienti s familiární LPLD, kteří nejsou léčeni přípravkem Glybera.

Držitel rozhodnutí o registraci by měl s příslušnými vnitrostátními orgány dohodnout podrobnosti ohledně omezeného přístupu k programu a musí tento program zavést na vnitrostátní úrovni ještě před uvedením přípravku na trh. Přípravek Glybera by měl být dodán pouze v případě, že zdravotnický pracovník podílející se na léčbě pacienta obdržel vzdělávací balíček, a pokud předepisující lékař potvrdí souhlas pacienta se zápisem do registru.

Vzdělávací balíček pro zdravotnického pracovníka musí být před distribucí schválen příslušným vnitrostátním orgánem a musí obsahovat následující informace:
- informace o přípravku (souhrn údajů o přípravku, příbalovou informaci a kartu pacienta),
- vzdělávací materiály pro zdravotnické pracovníky,
- vzdělávací materiály pro pacienty,
- deník pacienta pro záznam příhod.

1) Vzdělávací materiál pro lékárníka včetně následujících klíčových informací ohledně bezpečnosti:
   - Podrobné pokyny ohledně převzetí a uskladnění přípravku, postupu přípravy, manipulace a likvidace přípravku Glybera
   - Pokyny k zajištění toho, aby pacient obdržel pacientskou kartu, která je součástí balení.

2) Vzdělávací materiál pro lékaře a jiné zdravotnické pracovníky, kteří se podílejí na léčbě pacientů přípravkem Glybera, včetně následujících klíčových informací ohledně bezpečnosti:
   - Pokyny pro bezpečné zacházení, podávání a likvidaci přípravku Glybera
   - Pokyny ohledně výběru pacienta vhodného pro léčbu přípravkem Glybera včetně:
     - nutnosti provedení genetického vyšetření před zahájením léčby za účelem určení pacientů vhodných pro léčbu;

Léčivý přípravek již není registrován

- toho, že pacienti by neměli v době podání injekce používat antiagregační nebo jiné antikoagulační léčivé přípravky;
- nutnosti vyloučit infekci před zahájení imunosupresivní léčby;
- nutnosti zařadit všechny pacienty do dlouhodobého programu sledování

- Nutnost podání regionální nebo spinální anestezie
- Pokyny ohledně nutnosti podávat imunosupresiva před léčbou a po léčbě
- Pokyny ohledně nutnosti stanovit imunitní odpověď na začátku, 6 a 12 měsíců po léčbě
- Pokyny ohledně prevence rizik v souvislosti intramuskulárním injekčním podáváním přípravku Glybera včetně nutnosti aplikace injekcí pod ultrasonografickou nebo elektrofyziologickou kontrolou
- Podrobné informace ohledně dávkování, počtu a místa aplikace injekcí
- Pokyny ohledně následné péče o pacienta včetně sledování výskytu horečky
- Informace o používání přípravku Glybera a nutnosti vyvarovat se jeho podávání v těhotenství
- Nutnost poskytnout vzdělávací materiál pacientům a požadavek na získání informovaného souhlasu od pacienta před zahájením léčby s ohledem na zařazení pacienta do registru
- Potřeba poradit pacientům ohledně
  - nutnosti a délky používání bariérové metody antikoncepce
  - zákazu dárcovství orgánů, krve nebo buněk
  - nutnosti dodržovat dietu s nízkým obsahem tuků a vyvarovat se konzumaci alkoholu
  - nutnosti nosit kartu pacienta, která je součástí každého balení, stále při sobě
  - používání deníku pro záznam příhod

- Podrobnosti týkající se registru onemocnění:
  - zařazení pacientů léčených přípravkem Glybera je povinné
  - pacienti léčení přípravkem Glybera v rámci klinických studií by měli být zařazeni do registru až na konci studie
  - pacienti s familiárním LPLD, kteří nejsou léčeni přípravkem Glybera, by měli pokud možno zařazeni do registru
  - nutnost získat informovaný souhlas od pacienta před zahájením léčby
  - jak zařadit pacienty do registru – včetně těch, kteří nejsou léčeni přípravkem Glybera

3) Vzdělávací materiál pro pacienty léčené přípravkem Glybera včetně následujících klíčových informací ohledně bezpečnosti:
   - Informace ohledně postupu léčby přípravkem Glybera
   - Informace o známkách a příznacích, které je nutno sledovat po léčbě, včetně:
     - informací o známkách a příznacích úbytku/ztráty účinnosti
     - používání deníku pro záznam příhod a co by se mělo zaznamenávat
   - Informace o dlouhodobém sledování přípravku Glybera včetně registru
   - Informace o nutnosti zabránit otěhotnění
   - Doporučení ohledně nutnosti a trvání používání bariérové metody antikoncepce
   - Zákaz dárcovství orgánů, krve nebo buněk
   - Doporučení dodržovat dietu s nízkým obsahem tuků a vyvarovat se konzumaci alkoholu
   - Nutnost nosit kartu pacienta, která je součástí každého balení, stále při sobě.

Držitel rozhodnutí o registraci by měl zajistit, aby obsahem každého balení byla karta pacienta s textem, který je uveden v příloze III.

Léčivý přípravek již není registrován

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI ZA PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14(8) nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Držitel rozhodnutí o registraci vytvoří dlouhodobý program sledování / registr onemocnění za účelem sběru informací ohledně epidemiologie onemocnění a demografie a výsledků z hlediska bezpečnosti a účinnosti u pacientů léčených přípravkem Glybera. Registr by měl být vytvořen podle schváleného protokolu. Pacienti zařazení do klinických studií (CT-AMT-010-01, CT-AMT 011-01, CT-AMT 011-02) by měli být sledováni v rámci registru LPLD.	Před uvedením přípravku na trh v každé zemi
Všichni pacienti léčení přípravkem Glybera by měli být zařazeni do registru a s cílem rozšířit databázi by měl být prováděn systematický sběr dat: data týkající se účinnosti, jako jsou biochemické markery, v rámci běžné praxe a četnost a závažnost pankreatitidy a data týkající se bezpečnosti včetně imunogenity proti přípravku Glybera a LPL. Data z dietního deníku a data týkající se kvality života by měla být rovněž zaznamenána. Diagnóza LPLD musí být potvrzena genetickým vyšetřením. U každého léčeného pacienta se doporučuje sledování po dobu 15 let.	PSUR/každoroční přezkoumání
Hodnocení postprandiálního metabolismu chylomikronu před léčbou přípravkem Glybera a 12 a 24 měsíců po ní u alespoň 12 pacientů, kteří mají být vybráni navíc k pacientům zařazeným do studie CT-AMT.011.02; do druhé studie bude zařazeno osm zdravých subjektů. Hodnocení imunitní odpovědi na začátku, po 6 a 12 měsících u alespoň 12 nově léčených pacientů. Studie by měly být provedeny podle schváleného protokolu. Do studií by měli být zařazeny alespoň 4 subjekty ročně od června 2015. Výsledky studie budou hodnoceny každý rok.	31. prosince 2022
Rovněž bude poskytnuto přehodnocení imunitních odpovědí u všech pacientů zařazených do studie CT-AMT-011-01 provedené s použitím schválené metody. Metoda použitá v rámci studie musí být schválena.	PSUR/každoroční přezkoumání

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

Modrý rámeček

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Glybera 3×10^{12} kopií genomu/ml injekční roztok
Alipogenum tiparvovecum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 extrahovatelný ml roztoku obsahující 3×10^{12} kopií genomu (gc) alipogenum tiparvovecum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid draselný
Dihydrogenfosforečnan draselný
Chlorid sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Sacharóza
Voda na injekce
Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
Balení určené pro konkrétního pacienta obsahující počet injekčních lahviček dostačující pro podání dávky tomuto pacientovi.
Součástí balení je rovněž savý papír.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intramuskulární podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Léčivý přípravek již není registrován

EXP
Doba použitelnosti po prvním otevření stříkačky: 8 hodin (pokud to umožňuje místo uložení)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Lahvičky uchovávejte a přepravujte zmrazené při teplotě -25 °C až -15 °C.
Uchovávejte injekční lahvičku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.
Nepoužitelný léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy pro geneticky modifikované organismy.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Nizozemsko.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/12/791/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se, odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Léčivý přípravek již není registrován

PC:
SN:
NN:

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

OZNAČENÍ PRŮHLEDNÉHO UZAVÍRATELNÉHO PLASTOVÉHO OBALU (balení s 2 injekčními lahvičkami)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Glybera 3×10^{12} kopií genomu/ml injekční roztok
Alipogenum tiparvovecum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

uniQure biopharma B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

Intramuskulární podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Uchovávejte zmrazené při teplotě -25 ºC až -15 °C.

Tento přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.

Velikost balení 2 injekční lahvičky

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

OZNAČENÍ PRŮHLEDNÉHO UZAVÍRATELNÉHO PLASTOVÉHO OBALU (balení s 3 injekčními lahvičkami)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Glybera 3×10^{12} kopií genomu/ml injekční roztok
Alipogenum tiparvovecum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

uniQure biopharma B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

Intramuskulární podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Uchovávejte zmrazené při teplotě -25 ºC až -15 °C.

Tento přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.

Velikost balení 3 injekční lahvičky

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Glybera 3 × 10^{12} kopií genomu/ml injekční roztok
Alipogenum tiparvovecum
Intramuskulární podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

Uchovávejte zmrazené při teplotě -25 ºC až -15 °C.

Tento přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.

Léčivý přípravek již není registrován

Karta pacienta

Informace na přední straně:

Glybera
Karta pacienta

Číslo šarže:
Datum léčby:
Jméno lékaře:
Telefonní číslo lékaře:
Číslo kódu pacienta:

Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci přípravku: uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Amsterdam
Nizozemsko

Informace na zadní straně:
Informace pro pacienty: Mějte tuto kartu stále u sebe! Tuto kartu při konzultaci nebo hospitalizaci předložte zdravotnickým pracovníkům (lékaři, zdravotní sestře).

Informace pro zdravotnické pracovníky: Držiteli této karty byl podán přípravek Glybera, přípravek genové terapie používaný k léčbě vrozeného deficitu lipoproteinové lipázy, který obsahuje geneticky modifikované organismy. Přípravek Glybera je schválen pouze pro jednorázovou léčbu a neměl by být podáván opakovaně. Při hlášení možných nežádoucích účinků uveďte prosím číslo šarže natisknuté na přední straně této karty. Držitel této karty nesmí darovat krev, orgány nebo tkáně a měl by používat bariérovou metodu antikoncepce po dobu alespoň 12 měsíců po podání léčby přípravkem Glybera.

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Glybera 3 × 10^{12} kopií genomu/ml injekční roztok
Alipogenum tiparvovecum

▼Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.
- Od svého lékaře jste obdrželi kartu pacienta. Pozorně si ji přečtěte a dodržujte související pokyny.
- Tuto kartu při konzultaci nebo hospitalizaci předložte zdravotnickým pracovníkům (lékaři, zdravotní sestře). Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Glybera a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost než Vám bude přípravek Glybera podán
3. Jak se přípravek Glybera podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Glybera uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Glybera a k čemu se používá

Přípravek Glybera obsahuje alipogen tiparvovek, genový produkt, který působí tak, že dodává do těla geny, aby se napravil genetický deficit. Patří do skupiny léčivých přípravků nazývané léčiva ovlivňující hladinu lipidů.

Přípravek Glybera se používá k léčbě specifického dědičného onemocnění známého jako „deficit lipoproteinové lipázy (LPLD)“.

Lipoproteinová lipáza (LPL) je látka přirozeně se vyskytující v těle (známá jako enzym), která reguluje hladinu určitých tuků v krvi. Při deficitu lipoproteinové lipázy tento enzym chybí následkem nepřítomnosti genu. U osob trpících tímto onemocněním dochází k hromadění velmi vysokého množství tuků v krvi (hyperchylomikronémie).

Přípravek Glybera se používá k léčbě dospělých pacientů s diagnózou deficitu lipoproteinové lipázy (LPLD) a s výskytem závažné pankreatitidy nebo mnohočetných epizod pankreatitidy navzdory omezení příjmu tuků v potravě. Diagnóza LPLD musí být potvrzena genetickým vyšetřením. Přípravek Glybera Vám bude podán pouze v případě, že se ve Vaší krvi prokáže přítomnost LPL bílkoviny.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Glybera podán

Přípravek Glybera Vám nesmí být podán

Léčivý přípravek již není registrován

- jestliže jste alergický(á) na alipogen tiparvovek nebo na kteroukoli další složku přípravku Glybera (uvedené v bodě 6 „Další informace“)
- jestliže Váš imunitní systém řádně nepracuje
- jestliže máte zvýšené riziko krvácení nebo onemocnění svalů
- jestliže užíváte perorální antikoncepci.

Pokud se Vás týká cokoliv z výše uvedeného nebo pokud si o čemkoli z výše uvedeného nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem předtím, než Vám bude přípravek Glybera podán.

Upozornění a opatření

- Je důležité, abyste v rámci diskuze se svým lékařem plně porozuměl(a) přínosům a rizikům v souvislosti s léčbou.
- Je důležité, abyste svého lékaře informoval(a), máte-li aktivní infekci jakéhokoli druhu, předtím, než začnete užívat léky, které Vám budou podány za účelem snížení funkce obranného systému těla (imunosupresiva), a než Vám bude podán přípravek Glybera. Viz také bod 3 „Jak přípravek Glybera používat“.
- Glybera je přípravek genové terapie. Obsahuje geneticky modifikované organismy. Po léčbě přípravkem Glybera nedarujte krev, orgány, tkáně a buňky k transplantaci, aby se zabránilo šíření buněk, které obsahují Váš lék.
- Informujte svého lékaře, pokud máte diabetes/cukrovku.
- Měl(a) byste nadále dodržovat dietu s omezením tuků a nepít alkohol. Osobám s diagnózou deficitu lipoproteinové lipázy se doporučuje věnovat pozornost své dietě, a to jak před léčbou přípravkem Glybera, tak po ní; měly by omezit příjem „běžných tuků v potravě“ a neměly by pít alkohol.

Další monitorovací testy
Před zahájením léčby, po 6 a 12 měsících od podání léčby Vám bude odebráno malé množství krve pro stanovení, jakým způsobem imunitní (obranný) systém Vašeho těla odpovídá na léčbu přípravkem Glybera.

Dětí a dospívajících
Podávání přípravku Glybera dětem a dospívajícím mladším 18 let se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Glybera
Informujte, prosím, svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) jiné léky, včetně léků vydávaných bez lékařského předpisu. Zejména svého lékaře před podáním přípravku Glybera informujte, pokud užíváte následující léky:

- Lék ovlivňující srážlivost krve, např. kyselina acetylsalicylová (např. aspirin), látka obsažená v mnoha lécích používaných k úlevě od bolesti a zmírnění horečky, rovněž tak léky používané k zabránění srážení krve, např. antikoagulancia jako warfarin, heparin. Tyto léky by se neměly užívat alespoň týden před aplikací injekcí do dolní končetiny nebo jeden den po injekcích. Užívání těchto léků před podáním přípravku Glybera nebo v době podání může vést ke zbytečnému pohmoždění nebo krvácení z míst vpichu.
- Perorální antikoncepce (viz bod 2 „Přípravek Glybera Vám nesmí být podán“)

Užívání přípravku Glybera s alkoholem
Osobám s diagnózou deficitu lipoproteinové lipázy se doporučuje věnovat pozornost své dietě, a to jak před léčbou přípravkem Glybera, tak po ní; neměly by pít alkohol.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Podávání přípravku Glybera během těhotenství se obvykle nedoporučuje. Informace o bezpečnosti podávání přípravku Glybera těhotným ženám jsou velmi omezené.

Léčivý přípravek již není registrován

- Je důležité, abyste svého lékaře informovala, pokud jste těhotná, pokud se domníváte, že byste mohla být těhotná, nebo pokud plánujete otěhotnět. Váš lékař zváží přínos léčby pro Vás oproti riziku pro Vaše dítě při podávání přípravku Glybera během těhotenství. Používejte vhodnou bariérovou metodu antikoncepce, jako jsou kondomy, aby nedošlo k otěhotnění během léčby a alespoň 12 měsíců po ukončení léčby. Neužívejte perorální antikoncepci vzhledem k tomu,že může dojít ke zhoršení Vašeho onemocnění; používejte kondomy, aby se minimalizovalo množství přípravku Glybera, které by případně mohlo být přeneseno z Vás na Vašeho partnera či naopak.
- Pokud během léčby přípravkem Glybera otěhotníte, sdělte to svému lékaři.

Není známo, zda přípravek Glybera přechází do mateřského mléka. Kojení se během léčby přípravkem Glybera nedoporučuje.

Mužští pacienti musí používat kondomy nejméně 12 měsíců po injekci přípravku Glybera. Používání kondomů
sníží množství přípravku Glybera, které by mohlo být zanecháno v těle ženy.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Po podání přípravku Glybera byly často pozorovány závratě. To je třeba vzít v úvahu při řízení nebo obsluze strojů. Poraďte se o tom se svým lékařem.

Důležité informace o některých složkách přípravku Glybera
Přípravek Glybera obsahuje sodík a draslík. Množství sodíku a draslíku, které můžete dostat, závisí na počtu injekcí, které potřebujete; jejich počet zjistí Váš lékař na základě Vaší tělesné hmotnosti.
To je třeba vzít v úvahu, pokud dodržujete dietu s omezením sodíku.
Tento přípravek obsahuje draslík, méně než 1 mmol (39 mg) na podání do 27 až 60 míst vpichu, tj. je v podstatě bez draslíku.

3. Jak se přípravek Glybera podává

Na léčbu přípravkem Glybera bude dohlížet lékař, který se specializuje na péči o pacienty trpící stejným onemocněním jako Vy, a přípravek Glybera Vám bude podán patřičně kvalifikovaným a vyškoleným lékařem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek Glybera Vám bude podán v nemocnici během jediné návštěvy. Během této návštěvy dostanete sérii injekcí (27 až 60 injekcí) podaných do svalů horní a dolní části dolních končetin. Dávka, kterou potřebujete, závisí na Vaší tělesné hmotnosti a vypočítá ji Váš lékař.

Vzhledem k velkému počtu jednotlivých injekcí, které dostanete během podání léčby přípravkem Glybera, Vám bude před aplikací injekcí přípravku Glybera podána buď regionální anestezie do páteře (která znecitliví pouze dolní končetiny) anebo lokalizovanější anestezie. Váš lékař si s Vámi promluví o způsobu anestezie a o tom, jak bude podána.

Po podání přípravku Glybera můžete na dolních končetinách zaznamenat nažloutlé zabarvení; toto lehké zabarvení je způsobeno jódem, který byl použit k očištění (sterilizaci) Vašich dolních končetin před aplikací léčivého přípravku. Toto zabarvení po krátké době vybledne. V nemocnici budete muset zůstat několik hodin nebo přes noc, aby se ověřilo, že se u Vás nevyskytly žádné nežádoucí účinky vyvolané lékem nebo anestetikem.

Přípravek Glybera Vám bude podán pouze během jednoho sezení. Opakované podání přípravku Glybera po prvním sezení se nedoporučuje.

Je důležité, aby v okamžiku prvního podání přípravku Glybera nebyl aktivován imunitní (obranný) systém Vašeho těla. Aby se tomu zabránilo, Váš lékař Vám také předepíše léčbu, která imunitní

Léčivý přípravek již není registrován

systém potlačí (známou jako imunosupresiva) a jež bude zahájena 3 dny před dnem injekce přípravku Glybera a bude pokračovat 12 týdnů poté. Takovými imunosupresivy jsou např. cyklosporin, mykofenolát mofetil. Půl hodiny před podáním přípravku Glybera může být rovněž podán metylprednisolon. Je důležité, abyste tyto léky užíval(a) podle obdržených pokynů. Nepřestávejte tyto léky užívat, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem.

Prosím, požádejte svého lékaře o další informace o konkrétním imunosupresivu, které budete užívat.

Jestliže jste dostal(a) více přípravku Glybera, než jste měl(a)
Jelikož Vám tento lék bude podán lékařem, je nepravděpodobné, že byste dostal(a) příliš mnoho tohoto léku. Pokud dostanete omylem dvě dávky do jednoho místa vpichu, může to vést ke zvýšeným místním reakcím, jako
např. pohmoždění nebo citlivost. Váš lékař Vám podá vhodnou léčbu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Glybera nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.
Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- bolest nohy/nohou (bolest dolních končetin)
- zvýšená tělesná teplota,
- únava (vyčerpanost)
- bolest hlavy
- podlitiny ve svalech horní i dolní části dolních končetin důsledku aplikace injekcí. Přetrvávají pouze krátkodobě.
- zvýšená hladina svalového enzymu kreatinkinázy v krvi

Časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 10)

- bolest břicha
- pocit na zvracení
- zácpa
- zimnice
- horečka
- bolest svalů a kloubů, bolesti a ztuhlost
- dýchací potíže, bolest na hrudi při nádechu a bušení srdce, které mohou být způsobeny ucpáním hlavní krevní cévy v plicích
- pocit pálení
- vysoký krevní tlak
- pocit, jako by na kůži (nebo pod kůží) lezl hmyz
- zadržování vody
- snížená chuť k jídlu
- závrať
- kožní vyrážka
- svalové křeče
- točení hlavy
- růst ochlupení.
- potíže na místě vpichu, otoky, vyrážka a bolest

Nežádoucí účinky vyvolané imunosupresivy
Kromě přípravku Glybera také dostanete další léky zvané imunosupresiva (viz bod 3 „Jak se přípravek Glybera podává“). Je důležité, abyste se svého lékaře zeptal(a) na nežádoucí účinky těchto

Léčivý přípravek již není registrován

dalších léků. Váš lékař by Vám měl dát kopii příbalové informace (jako je tato příbalová informace) pro imunosupresiva, která budete muset užívat. Nepřestávejte tyto léky užívat, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Glybera uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za „EXP". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Injekční lahvičky musí být uchovávány a přepravovány zmrazené při teplotě -25 ºC až -15 ºC.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Léčivý přípravek musí být použit okamžitě po rozmrazení, a pokud není použit okamžitě, měly by injekční lahvičky být uchovávány nejlépe v chladničce při teplotě 2 ºC až 8 ºC a chráněny před světlem po dobu nejvýše 8 hodin.
Pokud není léčivý přípravek uchováván v chladničce, lze jej uchovávat v injekčních stříkačkách při teplotě do 25 °C a za ochrany před světlem po dobu nejvýše 8 hodin.
Tento lék obsahuje geneticky modifikované organismy a musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy pro takové léky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Glybera obsahuje
Léčivou látkou je alipogenum tiparvovecum.
Jedna injekční lahvička alipogen tiparvoveku obsahuje 1 ml roztoku obsahujícího 3×10^{12} kopií genomu (gc).

Jedno balení určené pro konkrétního pacienta obsahuje počet injekčních lahviček dostačující pro podání dávky 1×10^{12} gc/kg tělesné hmotnosti tohoto pacienta.

Pomocnými látkami jsou hydrogenfosforečnan sodný, chlorid draselný, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, sacharóza a voda na injekci.

Jak přípravek Glybera vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Glybera je čirý až lehce opalescentní bezbarvý injekční roztok, dodávaný v injekční lahvičce z čirého skla se silikonizovanou injekční zátkou a odklápěcím uzávěrem.

Jeden předtvarovaný průhledný zatavený plastový obal obsahuje 2 nebo 3 jednotlivé injekční lahvičky se savým papírem. Balení pro konkrétního pacienta obsahuje různý počet plastových obalů v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Léčivý přípravek již není registrován

uniQure biopharma B.V., Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Nizozemsko.

Výrobce
uniQure biopharma B.V., Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Nizozemsko.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

Léčivý přípravek již není registrován

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněné schválení. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu.
Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Léčba přípravkem Glybera musí být po důkladné konzultaci s pacientem předepsána lékařem se zkušenostmi s léčbou pacientů s LPLD a podáváním genové terapie a musí probíhat pod jeho dohledem. Pro případ výskytu anafylaktické reakce po podání tohoto léčivého přípravku musí být během podávání přípravku Glybera vždy okamžitě dostupná náležitá lékařská péče a dohled.

Dávkování
Maximální celková podávaná dávka přípravku Glybera je 1×10^{12} gc/kg tělesné hmotnosti.

Přípravek Glybera je schválen pouze pro jednorázovou léčbu. Údaje o opakovaném podání přípravku Glybera nejsou k dispozici, proto by přípravek Glybera neměl být opětovně podán.

Přípravek Glybera se podává jako jednorázová série intramuskulárních injekcí do dolních končetin. Dávka na jedno místo vpichu je $1,5 \times 10^{12}$ gc, čili 0,5 ml injekčního roztoku. Pro aplikaci do jednoho místa vpichu musí být použita jedna injekční stříkačka o objemu 1 ml s jasnými značkami objemu 0,5 ml. Do jednoho místa vpichu nesmí být podány objemy vyšší než 0,5 ml. Injekční stříkačky se nesmí použít vícekrát než jednou.

Léčba by měla být monitorována stanovením neutralizačních protilátek a T-buněčné odpovědi proti AAV1 a LPL^{S447X} na začátku léčby a rovněž po 6 a 12 měsících od ukončení léčby.

Přípravek Glybera by měl být podáván pouze v případě, že byla diagnóza LPLD potvrzena příslušným genetickým vyšetřením.

K výpočtu počtu injekčních lahviček se zjistí pacientova tělesná hmotnost v kg se zaokrouhlením na celá čísla. Hmotnost pacienta se vydělí třemi a zaokrouhlí nahoru na nejbližší celé číslo. Dosažený výsledek představuje počet injekčních lahviček k podání.

Léčivý přípravek již není registrován

K výpočtu počtu míst vpichu a počtu injekčních stříkaček se zjistí tělesná hmotnost pacienta zaokrouhlená k nejbližšímu celému kg. Hmotnost pacienta se vydělí třemi, toto číslo bez zaokrouhlení se poté vynásobí dvěma a zaokrouhlí nahoru na nejbližší celé číslo. Toto je počet míst vpichu a celkový počet injekčních stříkaček (každá s 0,5 ml náplně) potřebných pro podání objemu 0,5 ml do jednoho místa vpichu při léčbě pacienta.

Příklady typických dávkovacích schémat na základě tělesné hmotnosti pacientů jsou uvedeny v tabulce níže:

Tělesná hmotnost (kg)	Počet injekčních lahviček (1 ml)	Počet injekčních stříkaček o objemu 1 ml (každá s 0,5 ml náplně)	Počet míst vpichu
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

Imunosupresivní léčba by měla být podávána od tří dnů před podáním přípravku Glybera a po dobu 12 týdnů po něm: doporučuje se cyklosporin (3 mg/kg/den) a mykofenolát mofetil (2 x 1 g/den). Třicet minut před injekcí přípravku Glybera by měl být též podán intravenózní bolus 1 mg/kg methylprednisolonu.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Glybera u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti
Zkušenosti s podáváním přípravku Glybera starším subjektům jsou omezené. U starších pacientů není nutná žádná úprava dávkování přípravku Glybera.
Může být nutné upravit dávku imunosupresiva.

Porucha funkce ledvin nebo porucha funkce jater
S použitím přípravku Glybera u pacientů s poškozením ledvin nebo jater jsou omezené zkušenosti. Žádná úprava dávky přípravku Glybera není nutná.

Způsob podání
Při aplikaci intramuskulárních injekcí pacient dostane za aseptických podmínek, jako je použití jódu, řadu injekcí o objemu 0,5 ml (jedna injekce z jedné stříkačky) rozmístěných do svalů horní i dolní části dolních končetin.

Z důvodu potřebného počtu injekcí se před intramuskulární aplikací doporučuje podat spinální nebo regionální anestezii. Pokud je takový postup kontraindikován, doporučuje se místo toho použít hluboké sedace.

Přípravek Glybera by neměl být v žádném případě podáván intravaskulárně.

Aby byla zajištěna intramuskulární aplikace injekce, doporučuje se injekce provádět pod ultrazvukovou nebo elektrofyziologickou kontrolou.

Léčivý přípravek již není registrován

Návod k použití přípravku, zacházení s ním a jeho likvidaci
Řiďte se místními pravidly biologické bezpečnosti týkajícími se zacházení s léčivými přípravky obsahujícími geneticky modifikované organismy a likvidace takových přípravků.

Pracovní povrchy a materiály, které mohly přijít do styku s přípravkem Glybera, musí být dekontaminovány vhodnými virucidními dezinfekčními prostředky účinnými proti neobaleným virům (jako jsou např. chlornany a látky uvolňující chlór) po dobu expozice nejméně 10 minut.

Příprava přípravku Glybera k podání
Po výpočtu množství přípravku Glybera, které má být podáno (viz bod „Dávkování“), vyjměte příslušný počet injekčních lahviček na jedno použití z mrazničky a nechte rozmrazit při pokojové teplotě (15 ºC až 25 ºC) přibližně 30–45 minut před naplněním stříkačky.

Po rozmrazení je nutno každou injekční lahvičku dvakrát jemně převrátit, aby bylo zajištěno rovnoměrné promíchání. Lahvičky je nutno vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují cizí částice, a zkontrolovat barvu roztoku. Roztok musí být čirý až lehce opalescentní a bezbarvý a nesmí obsahovat viditelné částice. Roztok použijte pouze tehdy, je-li čirý, bezbarvý a bez viditelných částic. Pokud injekční lahvička vykazuje známky poškození, stříkačky pro injekci nepřipravujte a podání injekce odložte a naplánujte nový termín. Ihned o tom informujte držitele rozhodnutí o registraci.

Přípravek Glybera je dodáván v balení určeném pro konkrétního pacienta, a bude tudíž obsahovat přesný počet injekčních lahviček pro daného pacienta, vypočítaný na základě pacientovy tělesné hmotnosti.

Vypočítaný počet stříkaček je třeba naplnit rozmraženým roztokem z injekčních lahviček a stříkačky označit a vložit je do nádoby chráněné před světlem vhodné k přepravě do místnosti, kde budou pacientovi podány intramuskulární injekce.

Aby se zabránilo vpíchnutí částic ze zátky následkem dvou natažení, měla by být použita jedna jehla k natažení roztoku z injekční lahvičky (tato jehla se ponechá v zátce) a pro každou injekční stříkačku se musí použít samostatná jehla.

Léčivý přípravek již není registrován