

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glybera 3×10^{12} genoomi koopiat/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Alipogeentiparvovek sisaldab vektoris inimese lipoproteiinlipaasi (LPL) geenivarianti LPL^{S447X}. Vektor koosneb valgu kestast saadud adenoassotsieeritud viiruse serotüüp 1-st (AAV1), tsütomegaloviiruse (CMV) promootorpiirkonnast, metsümiseja hepatiidi viiruse posttranskriptsioonilisest regulaatorelemendist ja AAV2-st tuletatud pöördterminaalsetest kordustest. Alipogeentiparvoveki tootmiseks kasutatakse putukarakke ja rekombinantset bakuloviiruse tehnoloogiat.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Üks alipogeentiparvoveki viaal sisaldab 1 ml ekstraheeritavat lahust, milles on 3×10^{12} genoomikoopiat (gk). Üks patsiendispetiifiline pakend sisaldab piisavas koguses viaale, et annustada igale patsiendile 1×10^{12} LPL^{S447X} gk/kg kehakaalu kohta.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

See ravimpreparaat sisaldab 47,5 mg naatriumi 27 süstekohta manustamisel ja kuni 105,6 mg naatriumi 60 süstekohta manustamisel.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge või kergelt hägune värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Glybera on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel on diagnoositud perekondlik lipoproteiinlipaasi puudus (LPLD) ja kellel esinevad hoolimata toidurasva piiramisest tõsised või korduvad pankreatiidid. LPLD diagnoos tuleb kinnitada geneetilise testiga. Glybera on näidustatud ainult nendele patsientidele, kellel esineb tuvastatav LPL-valk (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Glyberat tohib kasutada ainult juhul, kui LPLD diagnoos on kinnitatud vastava geneetilise testiga (vt lõik 5.1).

Ravi Glyberaga võib määrata ja manustada ainult sellise arsti järelevalve all, kellel on kogemusi LPLD-ga patsientide ravis ja geeniteraapias kasutatavate ravimite manustamisega, ning patsiendi täieliku koostöö korral. Glybera manustamise ajal peab meditsiiniline abi ja järelevalve olema alati kättesaadav, sest manustamise järel võib tekkida anafülaktiline reaktsioon.

Annustamine

Glybera maksimaalne koguanus manustamiseks on 1×10^{12} gk/kg kehakaalu kohta.

Glybera on lubatud ainult ühekordseks raviks. Andmeid Glybera korduvmanustamise kohta ei ole, seetõttu ei tohi Glyberat uuesti manustada.

Glyberat manustatakse ühekordse intramuskulaarsete süstete seeriana jalalihastesse. Annus on $1,5 \times 10^{12}$ gk süstekoha kohta või 0,5 ml süstelahuse kohta. Iga süstekoha jaoks tuleb kasutada üht 1 ml süstalt selge 0,5 ml mahutähisega. Kogus ühte süstekohta ei tohi ületada 0,5 ml. Süstlaid ei tohi kasutada rohkem kui üks kord.

Ravi tuleb jälgida ja mõõta selle ajal neutraliseerivaid antikehasid ning T-rakulist vastust AAV1 vastu; enne ravi ning 6 ja 12 kuud pärast ravi tuleb mõõta LPL^{S447X} ning T-rakulist vastust.

Viaalide hulga arvutamiseks tuleb määrata patsiendi kehakaal lähima täisarvu kilogrammini. Patsiendi kehakaal tuleb jagada kolmega ja ümardada järgmise suurema täisarvuni. See on väljastatavate viaalide arv.

Süstekohtade ja süstalde hulga arvutamiseks tuleb määrata patsiendi kehakaal lähima täisarvu kilogrammini. Patsiendi kehakaal tuleb jagada kolmega, seejärel ilma ümardamata korrutada kahega ja ümardada järgmise suurema täisarvuni. See on süstekohtade ja patsiendi raviks vajaminevate süstalde (igas süstlas 0,5 ml) koguarv.

Patsiendi kehakaalul põhinevad tavalise annustamisplaani näited on toodud allolevas tabelis.

Kehakaal (kg)	Viaalide arv (1 ml)	1 ml süstalde arv (igas 0,5 ml)	Süstekohtade arv
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

Alates 3 päeva enne ja kuni 12 nädalat pärast Glybera manustamist tuleb manustada immunosupressante: soovituslik on ööpäevas 3 mg/kg tsüklosporiini ja kaks korda ööpäevas 1 g mükofenolaatmofetiili. Lisaks tuleb pool tundi enne Glybera süsti manustada intravenoosse boolusena 1 mg/kg metüülprednisolooni (vt lõik 4.4).

Lapsed

Glybera ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Glybera kasutamise kohta eakatel on kogemused piiratud. Glybera annuse kohandamine eakatel ei ole vajalik.

Immunosupressandi annuse kohandamine võib olla vajalik.

Neeru- või maksakahjustus

Glybera kasutamisest neeru- või maksakahjustusega patsientidel on kogemused piiratud.

Glybera annuse kohandamine ei ole vajalik.

Manustamisviis

Intramuskulaarse süsti korral saab patsient aseptilistes tingimustes (nt joodiga) mitu 0,5 ml (üks süst süstla kohta) süsti, mis on jaotatud ülemiste ja alumiste jalalihaste vahel.

Süstete arvu tõttu on enne intramuskulaarset süsti soovitatav teha spinaalne või regionaalne anesteesia. Protseduuri vastunäidustuse korral on soovitatav asendada see sügava sedatsiooniga.

Mitte ühelgi juhul ei tohi Glyberat manustada veresoonde (vt lõik 4.4).

Intramuskulaarse süste tagamiseks on soovitatav kasutada ultraheli või elektrofusioloogia suuniseid.

Juhised kasutamiseks, käsitlemiseks ja hävitamiseks on esitatud lõigus 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
- Immuunpuudulikkus.
- Suurenenud veritsusriskiga (nt trombotsütopeeniaga) ja lihashaigusega (nt müosiidiga) patsiente ei tohi ravida, sest vajalik on suur arv intramuskulaarseid süste.
- Trombotsüütide agregatsiooni pärssivaid või teisi hüübimisvastaseid ravimeid ei tohi Glybera süstimise ajal ning vähemalt 1 nädal enne ja 1 päev pärast süstimist kasutada.
- Suukaudsete kontratseptiivide kasutamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme. Järgida tuleb kohalikke bioohutuse suuniseid, mis on kohandatud sellistele ravimitele (vt lõik 6.6).

Glyberat tohib manustada ainult nendele patsientidele, kelle LPL-valgu mass on vähemalt 5% normaalsest. LPL-valgu mass tuleb määrata ELISA või teiste samaväärsete meetoditega. LPL valgu mass tuleb määrata patsiendi vereproovist ja võrrelda seda tervelt vabatahtlikult saadud kontrollprooviga.

Dieet

Ravi Glyberaga ei elimineeri ägedaid pankreatiidihooget. Patsientidel on soovitatav järgida vähese rasvasisaldusega dieeti ja hoiduda alkoholi tarbimisest.

Diabeet

Glybera kasutamise kohta diabeetikutel on vaid piiratud andmeid. Patsientidel, kellel on kõige tõsisemad LPLD sümptomid, on suhkurdiabeet tavaline. Võimalust ravida LPLD-ga diabeedihaigeid tuleb arstil hoolikalt kaaluda.

Immunosupressandid (vt lõik 5.2)

Vahetult enne immunosupressantravi alustamist ja enne Glybera süste tuleb patsiente kontrollida mis tahes aktiivse nakkushaiguse sümptomite esinemise suhtes. Nakkushaiguse esinemise korral tuleb patsiendi paranemiseni ravi edasi lükata.

Trombemboolilised seisundid

LPLD hõlmab hüperviskoossuse / suurenenud verehüübivuse seisundit. Spinaalanesteesia ja mitmed intramuskulaarsed süstid suurendavad veelgi (tromb)embooliliste tüsistuste riski Glybera manustamise ajal ning kohe pärast manustamist. Soovitatav on enne Glybera manustamist hinnata iga patsiendi individuaalset riskiprofiili. Järgida tuleb kohalikke või rahvusvahelisi profülaktika suuniseid (vt ka lõik 4.5).

Kudedele ja rakkudele annetamine

Ravitud patsiendid ei tohi annetada verd, siirdamiseks organeid, kudesid ega rakke. See teave on toodud ka patsiendikaardil.

Seerumi kreatiinkinaas

Glybera kasutajatel võib suureneva seerumi kreatiinkinaasi aktiivsus, mis avaldub ligikaudu 2 nädala möödumisel manustamisest, saavutab maksimaalse taseme ligikaudu 8 nädala möödumisel ja taastub 26. nädalaks ravieelsele tasemele. Ühel patsiendil tekkis seoses seerumi kreatiinkinaasi aktiivsuse tõusuga müoglobiinuuria.

Kuni 52 nädala möödumisel Glybera manustamisest võetud lihaste biopsiates sisaldub lümfotsüütide ja makrofaagide infiltrate. Selle rakulise infiltratsiooni pikaajalised tagajärjed ei ole teada.

Naatriumi- ja kaaliumisisaldus

See ravimpreparaat sisaldab 27 kuni 60 süstekoha kohta 47,5...105,6 mg naatriumi. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

See ravim sisaldab 27 kuni 60 süstekoha kohta alla 1 mmol (39 mg) kaaliumi, st põhimõtteliselt on see kaaliumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Prekliinilisi ja kliinilisi koostoimete uuringuid muude ravimitega kui mükofenolaatmofetiil ja tsüklosporiin ei ole läbi viidud.

Trombotsüütide agregatsiooni pärssivaid või teisi hüübimisvastaseid ravimeid ei tohi Glybera süstimise ajal kasutada. Verejooksu korrigeerimist tuleb alustada enne Glybera manustamist. Trombotsüütide agregatsiooni pärssivaid või teisi hüübimisvastaseid ravimeid ei tohi kasutada vähemalt 1 nädal enne ja 1 päev pärast jalalihasesse süstimist (vt lõik 4.3).

Suukaudsete kontratseptiivide kasutamine on LPLD-ga patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest see võib süvendada põhihaigust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Fertiilses eas naistel on kooskõlas immunosupressantravi juhistega soovitatav kasutada usaldusväärset rasestumisvastast barjäärimeetodit vähemalt 12 kuud pärast ravi algust (9 kuud pärast immunosupressantide manustamise lõpetamist). Seetõttu on soovitatav kasutada rasestumisvastast barjäärimeetodit vähemalt 12 kuud pärast Glybera manustamist.

Suukaudsete kontratseptiivide kasutamine on LPLD-ga patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest see võib süvendada põhihaigust.

Meespatsientidel, sh vasektoomia läbinud meestel, on soovitatav kasutada viljastamisvastast barjäärimeetodit vähemalt 12 kuud pärast Glybera manustamist.

Rasedus

Saada on väga piiratud andmed rasedate kohta, kellele on manustatud Glyberat. Loomkatsed ei näita Glybera kahjulikku toimet rasedusele või embrüo/loote arengule (vt lõik 5.3).

Glyberat ei tohi kasutada rasedatel, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu emale ületab võimaliku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas Glybera eritub inimese rinnapiima. Glyberat ei tohi imetavatele naistele manustada.

Fertiilsus

Glybera toime kohta fertiilsusele ei ole kliinilisi andmeid. Toimeid isas- ja emasloomade viljakusele ei ole loomkatsetes kindlaks tehtud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Glyberal on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Glybera manustamise järel täheldati sageli peeringlust (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel tekib peeringlus, ei soovitata juhtida autot ega töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime on valu jäsemetes, mis tekib umbes kolmandikul patsientidest. Ühel patsiendil diagnoositi 7 nädalat pärast ravi kopsuemboolia. Arvestades väikest patsientide populatsiooni ja kohortide suurust ei anna tuvastatud kõrvaltoimed ning tõsised kõrvaltoimed nende juhtude olemuse ja esinemissageduse kohta täielikku ülevaadet.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on rühmitatud MedRA organsüsteemide ja esinemissageduse järgi. Väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Esinemissageduse rühmades on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired		Isu vähenemine
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Põletustunne, peeringlus, „sipelgad“, presünkoop
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Pingutusdüspnoe, kopsuembool
Seedetrakti häired		Kõhuvalu, iiveldus, kõhukinnisus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Ebanormaalne karvakasv, palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom, lööve
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Valu jäsemetes	Artriit, ebamugavustunne jäsemetes, lihasspasmid, lihaspinge, lihaskeleti jäikus, müalgia, lihasvalu, kaelavalu, raskustunne, äge müosiit ja krooniline müosiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus, hüpertermia	Külmavärinad, valu süstekohas, perifeerne turse, palavik
Uuringud	Seerumi kreatiinkinaasi aktiivsuse tõus	
Vigastus, mürgitus ja protseduuri tüsistused	Põrutus	Ebamugavustunne süstekohal, süstekoha turse, süstekoha sügelus

Immunogeensus

Hoolimata immunosuppressantide kasutamisest täheldati immuunvastust.

Glybera kliinilistes uuringutes esinesid 18 patsiendil 27-st antikehad adenoassotsieeritud viiruse (AAV) valgukesta vastu ja kõikidel isikutel tekkisid pärast Glybera manustamist anti-adenoassotsieeritud viiruse antikehad või suurenes nende sisaldus. Antikehade tekke kliiniline tähtsus ei ole teada (vt uuesti manustamine lõigus 4.2).

Neutralisatsiooni teste ei kasutatud.

Ainult ravi järel tuvastati umbes pooltel isikutel AAV vastane T-rakuline vastus. T-rakulist vastust LPL-le ei tuvastatud ühelgi isikul.

Välja arvatud üks palavikjuhtum (39,9 °C) uuringus CT-AMT-011-01, mis möödus ühe päevaga, ei esinenud Glybera ega immunosupressiooniga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Soovituslikust annusest 10 korda suuremate annuste (1×10^{13} gk/kg) manustamine prekliinilistes uuringutes ei toonud kaasa mingeid üldisi ebasoovitavaid sümptomeid. Kui raviarst peab vajalikuks, on soovitatav üleannustamise korral rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi.

Kui kaks annust manustatakse kogemata samasse süstekohta, võib tekkida suurem paikne reaktsioon, nagu verevalum või tundlikkus.

Paikset valu või tundlikkust võib leevendada sümptomaatilise raviga, nt paiksete või süsteemsete valuvaigistite manustamisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: lipiidisisaldust muutvad ained, teised lipiidisisaldust muutvad ained, ATC-kood:

C10AX10.

Toimemehhanism

Glybera sisaldab inimese LPL-geenivarianti LPL^{S447X} adenoassotsieeritud viiruse serotüüp 1 (AAV1) vektoris, mille eesmärk on mõjutada lihast. Glyberat süstitakse ühekordse seeriana alajäseme lihasesse, kus see võetakse lihasrakkudesse. Vektori elemendid valiti nii, et raku ekspressiooni mehhanismi koopteerimine soodustaks LPL^{S447X} geeni ekspressiooni, lihasrakud toodaksid transgeense LPL^{S447X} valgupreparaate ja vektor ise ei saaks ennast paljundada.

Farmakodünaamilised toimed

Lipoproteiinlipaas on esimese astme ensüüm toiduga manustatud rasva lipoproteiinide metabolismis. Kliinilistes uuringutes täheldati üksikpatsientidel mööduvat triglütseriidide sisalduse vähenemist kuni 12 nädalaks. Veelgi enam, Glybera võimaldab süstitud lihases LPL-valgu ekspressiooni, mida peegeldab väikeses patsientide alarühmas täheldatud söömisjärgse külomikroni (CM) metabolismi paranemine.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Glybera kliinilist efektiivsust ja ohutust on hinnatud kolmes AAV1-LPL^{S447X} kliinilises sekkumisuuringus LPLD-ga patsientidel.

Kahele kliinilisele uuringule eelnesid prospektiivsed vaatlusuuringud, et hinnata triglütseriidide (TG) sisaldust tühja kõhuga ja rasvavaesel dieedil olevate isikute LPLD sümptomeid. Rasvasisalduse piirangute range järgimine oli raskendatud.

Glybera kliinilistes uuringutes kasutati standardset geneetilist analüüsi (sekveneerimist). Diagnoosi kinnitamiseks tuleb kasutada asjakohast CE-märgistusega testi või täielikku geenisekveneerimist.

Kliiniline uuring CT-AMT-010-01

AAV1-LPL^{S447X} manustati 8-le LPLD-ga patsiendile 12-nädalases avatud, annuse suurendamise uuringus ($1 \times 10^{11} \dots 3 \times 10^{11}$ gk kehakaalu kg kohta i.m.). Ei tekkinud ravimiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid ega täheldatud annust piiravat toksilisust. Pooltel patsientidel täheldati T-rakulist vastust vektorile. Võrreldes ravieelse seisundiga registreeriti kõikidel patsientidel mööduv ja varieeruv keskmine triglütseriidide sisalduse vähenemine.

Kliiniline uuring CT-AMT-011-01

Avatud, annuse suurendamise uuringu eesmärk oli hinnata 14-l LPLD-ga patsiendil 12 nädalat pärast Glybera manustamist ohutusprofiili ja plasma triglütseriidide (TG) sisaldust tühja kõhuga. Kõik patsiendid olid 12-nädalase uuringuperioodi ajal rasvavaesel dieedil. Esimesed 2 kaasatud patsienti said annuse 3×10^{11} gk/kg, järgmised 4 patsienti annuse 3×10^{11} gk/kg koos immunosupressantraviga (suukaudselt tsüklosporiini ja mükofenolaatmofetiili alates esimesest päevast pärast Glybera manustamist kuni 12 nädalani) ja viimased 8 patsienti annuse 1×10^{12} gk/kg koos immunosupressantraviga. T-rakulist vastust täheldati ligikaudu pooltel patsientidel ilma kliiniliste tagajärgedeta. Triglütseriidide tulemuste järgi näib olevat kõige optimaalsem annus 1×10^{12} gk/kg.

Kliiniline uuring CT-AMT-011-02

See on avatud alipogeentiparvoveki fikseeritud annuse (1×10^{12} gk/kg kehakaalu kohta, mida masnustatakse ühekordse intramuskulaarsete süstide seeriana) uuring. Uuringusse kaasati viis sobivat patsienti, kes kõik said alipogeentiparvovekki. Patsiendid said ka suukaudselt ööpäevas 3 mg/kg tsüklosporiini ja 2 g mükofenolaatmofetiili, mille manustamist alustati 3 päeva enne alipogeentiparvoveki manustamist ja jätkati kuni 12. nädalani. 30 minutit enne alipogeentiparvovekki manustati patsientidele üks metüülprednisolooni (1 mg/kg kehakaalu kohta) intravenoosne boolus.

Ühel patsiendil diagnoositi 7 nädalat pärast ravi kopsuemboolia.

Mõnel üksikul juhul täheldati mööduvat triglütseriidide sisalduse vähenemist kuni 12 nädalaks. Selle aja möödudes taastus triglütseriidide algsisaldus. Tõestatavat söömisjärgse külomikroni metabolismi paranemist näidati 5 patsiendil 5-st kuni 14 nädalat ja 3 patsiendil 3-st kuni 52 nädalat.

Kõiki sekkumisuuringuid jätkatakse pikaajaliste järeluuringutena. Patsiente on uuringust CT-AMT-010-01 jälgitud 5 aastat pärast ravimi manustamist (n = 6), uuringust CT-AMT-011-01 5 aastat (n = 13) ja uuringust CT-AMT-011-02 üks aasta (n = 3).

Pool aastat pärast manustamist võetud lihasbiopsia näitas pikaajalist LPL-geeni ekspressiooni ja bioloogiliselt aktiivse LPL-valgu olemasolu.

Kliiniline uuring CT-AMT-11-03

Uuring CT-AMT-011-03 oli kombineeritud retrospektiivne ja prospektiivne uuring uuringus osalejatega, kes olid osalenud uuringutes CT-AMT-10-01, CT-AMT-11-01, CT-AMT-11-02.

3-aastase jälgimisperioodi jooksul pärast ravi on 12 patsiendil, kellel esines nende elu jooksul korduvaid pankreatiidihooget, täheldatud pankreatiidi esinemissageduse ja tõsiduse vähenemist.

Kliiniline uuring CT-AMT-11-05

Uuringus CT-AMT-11-03 osalenute edasise järelkontrolli tulemusena (mediaanse kestusega 5,8 aastat pärast Glybera kasutamist) vähenes haiglapäevade arv patsiendi kohta 1 päeva võrra aastas võrreldes sama ajavahemikuga enne selle kasutamist.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Glyberaga läbi viidud uuringute tulemused laste kõigialarühmade kohta lipoproteiinlipaasi puuduse ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet. Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Glybera laguneb eeldatavasti endogeensete proteiinide ja DNA kataboolsete radade kaudu.

Mittekliiniline biojaotuvus

Glybera intramuskulaarse manustamise järel hiirtele oli vektor-DNA põgusalt vereringes tuvastatav. Kaheksa päeva pärast manustamist oli vektor-DNA järjestuse suur sisaldus tuvastatav süstitud lihases ja äravoolu lümfisõlmedes. Välja arvatud süstekohal, leiti suurim vektor-DNA koopiate arv maksas ja veres. Väiksem koopiate arv leiti ajus, kopsus, südames ja lihaskühmades, kuhu ei süstitud. Sugunäärmetes ja -elundites leiti vektor-DNA koopiaid vähe. Aja möödudes jäi süstitud lihases ja kubeme lümfisõlmedes vektor-DNA jääksisaldus suureks, samas kui teistes organites see pidevalt vähenes. Glybera tuvastatud vektor-DNA sisaldus sugunäärmetes oli mõõdetav, kuid väiksem kui teistes mittesihhtmärkorganites.

Immunosuppressantide koosmanustamine ei mõjutanud biojaotuvust hiirtel väikses ega suures annuses. Biojaotuvuse muster oli teistel kontrollitud liikidel (kassid ja küülikud) väga sarnane.

Kliiniline farmakokineetika ja levik

Levikut hinnati kliinilistes uuringutes sülje, uriini ja sperma kogumise teel. Uuringus CT-AMT-011-02 koguti ka väljaheiteid. Glybera manustamise järel oli suurim vektor-DNA kontsentratsioon tuvastatav vereseerumis kliirensiga 1...2 logaritmi nädalas.

Süljes oli vektor-DNA tuvastatav kuni 12 nädalat, uriinis kuni 10 nädalat ja spermas kuni 26 nädalat. Kõik patsiendid (v.a 2) said 12 nädalat immunosupressante. Teoreetiliselt on oht, et immunosupressantide koosmanustamine põhjustab viiruse DNA pikemat püsimist seerumis ning suuremat levikut süljes, uriinis ja spermas.

Vektor-DNA suur sisaldus oli tuvastatav kuni 12 kuud pärast Glybera manustamist sihtmärkkoesse (süstitud jalalihases), kuid mitte süstimata lihases.

Farmakokineetika eripopulatsioonides (nt eakad, neerukahjustus jne)

Glybera süstitakse otse sihtmärkorganisse, milleks on skeletilihas. Ei ole eeldatav, et maksa- ja neerufunktsioon, tsütokroom P450 polümorfismid ja vanus mõjutaksid Glybera kliinilist efektiivsust ning ohutust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Süstimise järel oli Glybera kõikides läbiviidud loomkatsetes täheldatavate kliiniliste tunnusteta hästi talutav. Hiirtel täheldati histopatoloogilisel uuringul kliinilise annuse lihasesse süstimise järel paikseid rakulisi infiltraate ja degeneratsiooni ning regeneratsiooni ilma nekroosita. Need toimed olid annusest sõltuvad, kuid taandusid ajaga. Nagu eeldati, tekkisid loomadel AAV valgukesta suhtes antikehad.

Hiirtel ei täheldatud neli nädalat enne paaritamist tehtud ravi järel toksilisust emasloomale, lootele ega arengule. Vektor-DNA ei ole lootes tuvastatav, kui emas- või isaslooma raviti enne paaritamist.

Kantseroogeensusuuringuid ei ole läbi viidud. Kuid toksilisuse uuringutes ei tuvastatud kasvajate esinemise suurenemist. Kuigi ei ole täielikult adekvaatseid loomudeleid, et käsitleda kantseroogeensusust, siis kättesaadavad toksikoloogilised andmed ei viita tumorogeensele toimele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba dinaatriumvesinikfosfaat
Kaaliumkloriid
Kaaliumdivesinikfosfaat
Naatriumkloriid
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

Külmutatud viaalidel 18 kuud.

Pärast sulatamist tuleb ravimpreparaati kasutada kohe; kui seda ei kasutata kohe, tuleb viaale hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 8 tundi, valguse eest kaitstult.

Pärast sulatamist ei tohi ravimpreparaati uuesti külmutada.

Kui ravimpreparaati ei hoita külmkapis, võib seda süstlas säilitada kuni 8 tundi temperatuuril kuni 25 °C,

valguse eest kaitstult.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida sügavkülmas (-25 °C...-15 °C).

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid

1 ml lahust 2 ml viaalis (klaas), millel on silikooniga klorobutüülkummist kork ja eemaldatav kaas.

Iga vormitud läbipaistev suletud plastümbris sisaldab 2 või 3 eraldi viaali koos vedelikku absorbeeriva materjaliga. Lõplik välispakend sisaldab patsiendile vajalikule spetsiifilisele annusele vastavalt erineva arvu pakendeid.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Juhised valmistamiseks, käsitlemiseks ja hävitamiseks

Vaadake kohalikke bioohutuse juhiseid, mis on kohandatud geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate ravimpreparaatide käsitlemiseks ja hävitamiseks.

Tööpindu ja materjale, mis on potentsiaalselt Glyberaga kokku puutunud, tuleb puhastada vähemalt 10 minuti jooksul sobiva, kestata viiruste vastase aktiivsusega desinfektandiga (nagu hüpoklorit ja kloori vabastavad ained).

Glybera valmistamine manustamiseks

Pärast manustatava Glybera koguse arvutamist (vt lõik 4.2) võtke enne süstalde täitmist vajalik arv ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaale sügavkülmast umbes 30...45 minutiks toatemperatuurile (15 °C...25 °C) sulama.

Pärast sulamist tuleb iga viaal kaks korda õrnalt ümber pöörata, et tagada ühtlane segunemine. Viaale tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste esinemise ja värvuse suhtes. Selge või kergelt hägune värvitu lahus ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi. Kasutada võib ainult selget värvitut lahust, milles ei ole nähtavaid osakesi. Kui viaalil on kahjustuse märke, ei tohi süstimiseks mõeldud süstlaid ette valmistada, süstimisprotseduur tuleb edasi lükata ja ümber ajastada. Müügiloa hoidjat tuleb kohe teavitada.

Glybera tarnitakse patsiendispetsiifilises pakendis ja sisaldab seetõttu patsiendile täpselt vajaliku koguse viaale, mis on arvatatud patsiendi kehakaalu alusel.

Vajalik arv süstlaid tuleb täita sulatatud viaalidest saadud ravimiga, need tuleb märgistada ja asetada valguse eest kaitstult konteinerisse, mis sobib viimiseks ruumi, kus patsiendile süstitakse ravim intramuskulaarselt.

Et vältida korgiosakeste süstimist, mis on tingitud kahekordsest lahuse eemaldamisest, tuleb kasutada ühte nõela lahuse viaalist eemaldamiseks (jäetakse korgi sisse) ja igal süstlal eraldi nõela.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/791/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. oktoober 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. **BIOLOOGILISTE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. **HANKE- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. **MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. **ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 45 and 61
1105 BA Amsterdam
Holland

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim ja eriresepti alusel väljastatav ravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Ravimiohutuse järelvalve süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et müügiloa taotluse moodulis 1.8.1 esitatud ravimiohutuse järelvalve süsteem on olemas ja toimib enne ravimpreparaadi turule toomist ja turustamise ajal.

Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis. Ravimpreparaadi perioodilise ohutusaruande esitamise tsükkel peab järgima pooleaastast tsüklit, kui inimravimite komitees ei ole teisiti kokku lepitud.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab ravimiohutuse toiminguid läbi viima vastavalt ravimiohutuse järelvalve kavas ja ravimi efektiivsuse edasise hindamise kavas kirjeldatule, vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele, mis on inimravimite komitee poolt heakskiidetud.

Vastavalt inimravimite komitee inimravimite riskijuhtimise süsteemi juhendile peab ajakohastatud riskijuhtimiskava olema esitatud järgmise perioodilise ohutusaruandega samal ajal.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- kui saadakse uut teavet, mis võib avaldada mõju kehtivale ohutuse spetsifikatsioonile, ravimiohutuse järelvalve kavale või riski minimeerimise meetmetele;

- 60 päeva jooksul olulise (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärgi saavutamisest;
- Euroopa Ravimiameti nõudel.

Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja peab looma haiguse registri, et koguda haiguse kohta epidemioloogilist ja demograafilist teavet ning Glyberaga ravitud perekondliku LPLD-ga patsientide ohutuse ja efektiivsuse tulemusi. Registri tegevuse üksikasjad lepitakse kokku riikliku pädeva asutusega igas liikmesriigis.

Kõik Glyberaga ravitud patsiendid tuleb registrisse kanda. Lisaks tuleb kõik kliinilistes uuringutes Glyberaga ravitud patsiendid uuringu lõpus registrisse kanda. Arste julgustatakse kaasama ka neid perekondliku LPLD-ga patsiente, keda ei ravitud Glyberaga.

Müügiloa hoidja lepib piiratud ligipääsuga programmi andmetes kokku riikliku pädeva asutusega ja peab sellist programmi rakendama enne uuringu käivitamist. Glyberat tarnitakse ainult siis, kui patsiendi ravis osalevad tervishoiutöötajad on läbinud vastava koolituse ja kui arst kinnitab, et patsient on nõus registris osalema.

Tervishoiutöötajate koolitus tuleb kooskõlastada riikliku pädeva asutusega enne tarnimist ja peab sisaldama järgmisi komponente:

- ravimiteave (ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi infoleht ja patsiendikaart);
- õppematerjalid tervishoiutöötajatele;
- õppematerjalid patsiendile;
- patsiendi sündmuste päevik.

1) Õppematerjalid apteekrile sisaldavad järgmisi ohutust puudutavaid punkte:

- täpsed juhised ravimi vastuvõtmise ja säilitamise kohta, valmistamisprotseduur, Glybera käsitlemine ja hävitamine;
- juhend kindlustamiseks, et patsient saab pakendis kaasa patsiendikaardi.

2) Õppematerjalid arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele, kes on seotud Glyberaga teostatava raviga, sisaldavad järgmisi ohutust puudutavaid punkte:

- juhised Glybera ohutuks käsitlemiseks, manustamiseks ja hävitamiseks;
- juhised Glyberaga raviks sobiva patsiendi valikuks, sealhulgas:
 - geneetilise testimise vajadus enne ravi alustamist, et tuvastada raviks sobivad patsiendid;
 - patsiendid ei tohi süstimise ajal kasutada trombotsüütide agregatsiooni pärssivaid või teisi hüübimisvastaseid ravimeid;
 - vajadus välistada nakkuse olemasolu enne ravi alustamist immunosuppressantidega;
 - kõik patsiendid tuleb kaasata pikaajalisse seireprogrammi;
- regionaalse või spinaalse anesteesia vajadus;
- juhised immunosupressiivse ravimi manustamiseks enne ravi ja ravi järel;
- juhised immuunvastuse mõõtmiseks algtasemel ja 6 ning 12 kuud pärast ravi;
- juhised Glybera intramuskulaarsete süstidega seotud ohtude ennetamiseks, sealhulgas vajadus teha süstid ultraheli või elektrofüsioloogia juhtimisel;
- üksikasjalik annuse, süstide arvu ja süstekoha valiku juhend;
- juhised patsiendi järelraviks, sealhulgas palaviku jälgimine;
- teave Glybera kasutamise kohta ja raseduse vältimine;
- vajadus tagada õppematerjalid patsientidele ja nõuda enne ravi nende informeeritud nõusolekut registrisse kandmiseks;
- vajadus patsientide nõustamiseks järgmistes punktides:
 - rasedumisvastase barjäärimeetodi vajadus ja kestus,
 - mitte annetada organeid, verd või rakke,

- rasvavaese dieedi jätkamine ja alkoholi tarvitamise vältimine,
 - vajadus kanda endaga alati kaasas igas pakendis sisalduvat patsiendikaarti,
 - kasutada sündmuste päevikut;
- haiguse registri juhised:
 - Glyberaga ravitud patsientide kaasamine on kohustuslik;
 - kõik kliinilistes uuringutes Glyberaga ravitud patsiendid tuleb uuringu lõpus registrisse kanda;
 - kui võimalik, kaasata ka neid perekondliku LPLD-ga patsiente, keda ei ole Glyberaga ravitud;
 - enne ravi on vaja saada patsiendi informeeritud nõusolek;
 - kuidas patsiente sisestada, sh neid, keda ei ole Glyberaga ravitud.
- 3) Õppematerjalid Glyberaga ravitud patsientidele sisaldavad järgmisi ohutust puudutavaid punkte:
- teave Glybera raviprotseduuri kohta;
 - teave sümptomite kohta, mida tuleb pärast ravi jälgida, sealhulgas:
 - teave efektiivsuse vähenemise/kadumise sümptomite kohta,
 - sündmuste päeviku kasutamine ja mida sinna märkida;
 - teave vajaduse kohta Glybera pikaajaliseks järeelseireks, sealhulgas register;
 - teave raseduse vältimise vajadusest;
 - soovitusel rasestumisvastase barjäärimeetodi vajaduse ja kestuse kohta;
 - mitte annetada organeid, verd või rakke;
 - nõuanded rasvavaese dieedi jätkamise ja alkoholi tarvitamise vältimise kohta;
 - vajadus kanda endaga alati kaasas igas pakendis sisalduvat patsiendikaarti.

Müügiloa hoidja peab tagama patsiendikaardi olemasolu igas ravimipakendis. Selle tekst on toodud III lisas.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
<p>Müügiloa hoidja loob pikaajalise seireprogrammi / haiguse registri, et koguda haiguse epidemioloogilist ja demograafilist teavet ning Glyberaga ravitud patsientide ohutuse ja efektiivsuse tulemusi.</p> <p>Register tuleb teha kokkulepitud uuringuplaani järgi.</p> <p>Kliinilistesse uuringutesse (CT-AMT-010-01, CT-AMT 011-01, CT-AMT 011-02) kaasatud patsiente tuleb jälgida ka LPLD registris.</p> <p>Kõik Glyberaga ravitud patsiendid tuleb registrisse kanda ja koguda andmebaasi rikastamiseks süstemaatilisi andmeid:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) efektiivsuse kohta, nagu biokeemilised markerid tavapärase praktika raames ja pankreatiidi esinemissagedus ja raskus; 2) ohutuse kohta, sealhulgas immunogeensus Glybera ja LPL-i vastu. 3) Samuti tuleb registreerida dieedipäevik ja elukvaliteedi andmed. <p>LPLD diagnoos tuleb kinnitada geneetilise testiga.</p> <p>Iga ravitud patsiendi puhul on soovitatav 15-aastane järeljälgimine</p>	<p>Enne ravimi turule saatmist igas riigis</p> <p>Periodiline ohutusaruanne / iga-aastane läbivaatus</p>
<p>Lisaks uuringusse CT-AMT.011.02 kaasatud patsientidele tuleb hinnata söömisjärgse külomikroni metabolismi vähemalt 12 patsiendil ning 8 tervel isikul teises uuringus 12 kuud enne ja 24 kuud pärast ravi Glyberaga.</p> <p>Immuunvastuse hindamine algtasemel, 6. kuul ja 12. kuul vähemalt 12-1 äsja ravitud patsiendil.</p> <p>Uuringud tuleb läbi viia kokkulepitud uuringuplaani järgi.</p> <p>Uuringutesse tuleb kaasata vähemalt 4 uuringus osalejat aastas alates 2015. aasta juunist.</p> <p>Uuringutulemused tuleb üle vaadata igal aastal.</p>	<p>31 Detsember 2022</p>
<p>Esitada tuleb ka valideeritud analüüsimeetodit kasutades immuunvastuse ümberhindamise tulemused kõikidelt patsientidelt, kes olid kaasatud uuringusse CT-AMT-011-01.</p> <p>Uuringus kasutatav analüüs peab olema kokku lepitud.</p>	<p>Periodiline ohutusaruanne / iga-aastane läbivaatus</p>

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDIMÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

Sinine kast

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glybera 3×10^{12} genoomi koopiat/ml süstelahus
Alipogentiparvovek

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 1 ml väljavõetavat lahust, milles on 3×10^{12} alipogentiparvoveki genoomikoopiat (gk).

3. ABIAINED

Kaaliumkloriid
Kaaliumdivesinikfosfaat
Naatriumkloriid
Dinaatriumfosfaat
Sahharoos
Süstevesi
Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
Patsiendispetsiifiline pakend, mis sisaldab piisavas koguses viaale, et manustada igale patsiendile sobiv annus. Sisaldab ka vedelikku absorbeerivat materjali.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

Kõlblikkusaeg pärast süstalde esmast avamist: 8 tundi (kui ruum võimaldab)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida sügavkülmas (-25 °C...-15 °C).

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme.

Kasutamata ravim tuleb hävitada geneetiliselt muundatud organismide kohta käivate kohalike eeskirjade järgi.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/791/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mittelisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

LÄBIPAISTVA SULETUD PLASTÜMBRISE ETIKETT (2 viaali pakis)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glybera 3×10^{12} genoomi koopiat/ml süstelahus
Alipogentiparvovek

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

uniQure biopharma B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Intramuskulaarne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Hoida sügavkülmas (-25 °C...-15 °C).

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme.

Pakendi suurus: 2 viaali

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
LÄBIPAISTVA SULETUD PLASTÜMBRISE ETIKETT (3 viaali pakis)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glybera 3×10^{12} genoomi koopiat/ml süstelahus
Alipogentiparvovek

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

uniQure biopharma B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Intramuskulaarne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Hoida sügavkülmas (-25 °C ... -15 °C).

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme.

Pakendi suurus: 3 viaali

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISE TEE(D)

Glybera 3×10^{12} genoomi koopiat/ml süstelahus
Alipogeentiparvovek
Intramuskulaarne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

Hoida sügavkülmas (-25°C ... -15°C).

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme.

Patsiendikaart

Teave esiküljel:

Glybera
Patsiendikaart

Individuaalne partiinumber:
Ravi kuupäev:
Arsti nimi:
Arsti telefon: Patsiendi kood:

Ravimi tootja ja müügiloa hoidja:
uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Amsterdam
Holland

Teave tagaküljel

Teave patsiendile: kandke seda kaarti alati endaga kaasas. Esitage kaart tervishoiutöötajale (arstile, meditsiiniõele) visiidil arsti juurde või haiglasse jäämisel.

Teave tervishoiutöötajatele: selle kaardi omanikule on manustatud Glyberat, mis on geneetiliselt muundatud organisme sisaldav perekondliku lipoproteiinlipaasi puuduse geeniteraapia ravim. Glybera on lubatud ainult ühekordseks raviks ja seda ei tohi korduvalt manustada. Kui teatate võimalikest kõrvaltoimetest, lisage palun individuaalne partiinumber, mis on trükitud selle kaardi esiküljele. Kaardiomanik ei tohi annetada verd, organeid ega kudesid ja peab vähemalt 12 kuud pärast ravi Glyberaga kasutama rasestumisvastast barjäärimeetodit.

Ravimil on müügilõppemisaeg

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Glybera 3×10^{12} genoomi koopiat/ml süstelahus Alipogeentiparvovek

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.
- Teie arst andis teile patsiendikaardi. Lugege seda hoolikalt ja järgige sellega seotud juhiseid.
- Esitage kaart tervishoiutöötajale (arstile, meditsiiniõele) visiidil arsti juurde või haiglasse jäämisel. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Glybera ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Glybera kasutamist
3. Kuidas Glyberat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Glyberat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Glybera ja milleks seda kasutatakse

Glybera sisaldab geeniteraapia ravimit alipogeentiparvovekki, mis toimib nii, et viib kehasse geeni ja korrigeerib geneetilist puudust. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse lipiidisisaldust muutvateks aineteks.

Glyberat kasutatakse konkreetse päriliku seisundi, lipoproteiinlipaasi puuduse (LPLD) raviks.

Lipoproteiinlipaas (LPL) on kehaomane aine organismis (ensüüm), mis kontrollib teatud toidurasvade sisaldust veres. Lipoproteiinlipaasi puuduse korral ei esine geneetilise defekti tõttu seda ensüümi. Selle seisundiga inimestel esineb veres väga suur rasvasisaldus (hüperküllomikroneemia).

Glyberat kasutatakse täiskasvanud patsientide raviks, kellel on diagnoositud lipoproteiinlipaasi puudus (LPLD) ja kellel esinevad hoolimata toidurasva piiramisest rasked või korduvad pankreatiidihood. LPLD diagnoos tuleb kinnitada geneetilise testiga. Teile manustatakse Glyberat ainult sellisel juhul, kui teie veres on LPL-valgu tuvastatav sisaldus.

2. Mida on vaja teada enne Glybera kasutamist

Glyberat ei saa kasutada

- kui olete alipogeentiparvoveki või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes

allergiline;

- kui teie immuunsüsteem ei tööta korralikult;
- kui teil on suurenenud verejooksude oht ja/või lihashaigus;
- kui te kasutate suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, pidage enne Glybera saamist nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- On oluline, et te pärast nõu pidamist oma arstiga saaksite täielikult aru raviga seotud kasust ja riskidest.
- On oluline, et te räägiksite oma arstile enne organismi kaitsevõimet vähendavate ravimite (immunosuppressantide) võtmist ja enne Glybera saamist, kui teil on mingi aktiivne nakkus. Vt ka lõik 3: „Kuidas Glyberat kasutada“.
- Glybera on geeniteraapia ravim. See sisaldab geneetiliselt muundatud organisme. Pärast ravi Glyberaga ei tohi te annetada verd, siirdamiseks organeid, kudesid ega rakke. Sellega väldite teie ravimis sisalduvate rakkude levimist.
- Öelge oma arstile, kui teil on diabeet.
- Te peate jätkama rasvavaese ja alkoholivaba dieedi järgimist. Inimestel, kelle on diagnoositud lipoproteiinlipaasi puudus, soovitatakse nii enne kui ka pärast ravi Glyberaga hoolikalt oma dieeti järgida; nad peavad piirama normaalsete toidurasvade sisaldust ega tohi tarvitada alkoholi.

Järelevalve lisatestid

Enne ravi, 6 kuud ja 12 kuud pärast ravi võetakse teilt väikesed kogused verd, et mõõta, kuidas teie organismi immuunsüsteem (kaitse) vastab ravile Glyberaga.

Lapsed ja noorukid

Glyberat ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Glybera

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Teatage oma arstile **enne** Glybera manustamist, kui te tarvitate:

- ravimeid, mis mõjutavad vere hüübimist, nt atsetüülsalitsüülhapet (nt aspiriini), mis sisaldub paljudes valu vaigistamiseks ja palaviku langetamiseks kasutatavates ravimites; hüübimisvastaseid ravimeid, nt antikoagulante, nagu varfariin ja hepariin. Neid ravimeid ei tohi kasutada vähemalt üks nädal enne ja üks päev pärast jalalihasesse süstimist. Nende ravimite võtmine enne ravi või ravi ajal Glyberaga võib põhjustada tarbetut verevalumite või verejooksude teket süsteekohdades;
- suukaudseid kontratseptive (vt lõik 2: „Glyberat ei saa kasutada“).

Glybera koos alkoholiga

Inimestel, kelle on diagnoositud lipoproteiinlipaasi puudus, soovitatakse nii enne kui ka pärast ravi Glyberaga järgida hoolikalt oma dieeti; keelatud on alkoholi tarvitamine.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaliselt ei ole Glybera kasutamine raseduse ajal soovitatav. Teated Glybera kasutamise ohutusest rasedatel on piiratud.

- Teatage oma arstile, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Teie arst kaalub raseduse ajal Glybera kasutamise kasulikkust teile ja riski teie lapsele.
- Kasutage rasestumisvastast barjäärimeetodit (nagu kondoomid) ravi ajal Glyberaga ja vähemalt 12 kuud pärast ravi. Ärge kasutage suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid, sest need võivad teie

- haigust süvendada; kasutage kondoomi, et vältida Glybera ülekandumist teile või teie partnerile.
- Rääkige oma arstile, kui te jääte ravi ajal Glyberaga rasedaks.

Ei ole teada, kas Glybera eritub rinnapiima. Ravi ajal Glyberaga ei ole imetamine soovitatav.

Meespatsiendid peavad vähemalt 12 kuud pärast Glybera süste kasutama kondoomi. Kondoomide kasutamine vähendab Glybera hulka, mis võib jääda naise organismi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Glybera manustamise järel täheldati sageli pearinglust. Te peate sellega arvestama, kui te juhite autot või töötate masinatega. Rääkige sellest oma arstiga.

Oluline teave Glybera mõningate koostisosade kohta

Glybera sisaldab naatriumi ja kaaliumi. Naatriumi ja kaaliumi kogus, mis te võite saada, sõltub vajaminevate süstide arvust; teie arst töötab koguse välja teie kehakaalu alusel.

Sellega tuleb arvestada, kui te olete kontrollitud naatriumisaldusega dieedil.

See ravim sisaldab 27 kuni 60 süstekoha kohta vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi, st põhimõtteliselt on see kaaliumivaba.

3. Kuidas Glyberat manustatakse

Glyberaga teostatavat ravi jälgib arst, kes on spetsialiseerunud sellise seisundi all kannatavate patsientide raviks. Glyberat manustab teile vastava kvalifikatsiooni ja väljaõppega arst või meditsiiniõde.

Glyberat manustatakse haiglas ühekordse ravimi manustamise sessiooni ajal. Teile tehakse ülemistesse ja alumistesse jalalihastesse süstide seeria (27 kuni 60 süsti). Teile vajalik annus sõltub teie kehakaalust ja selle arvutab välja teie arst.

Et üksikute süstide arv, mis teile ravisessiooni ajal tehakse, on suur, manustatakse teile enne Glybera süste kas regionaalset tuimastit selgroogu (põhjustab ainult teie jalgade tuimuse) või paiksemat tuimastit. Teie arst räägib teile tuimastist ja sellest, kuidas seda antakse.

Pärast seda, kui teile on Glyberat manustatud, võite märgata, et teie jalad on kollast värvi. See on tingitud sellest, et teie jalgade puhastamiseks (steriliseerimiseks) enne ravimi manustamist kasutati joodi. Värvus tuhmub lühikese aja järel. Te peate võib-olla mõneks tunniks või ööseks haiglasse jääma veendumaks, et teil ei tekkinud ravimist või tuimastist kõrvaltoimeid.

Glyberat manustatakse ainult ühel ravisessioonil. Glybera korduvmanustamine esimese ravisessiooni järel ei ole soovitatav.

On oluline, et Glybera esimese manustamise ajal ei ole teie organismi immuunsüsteem (kaitse) aktiveeritud. Selle vältimiseks määrab teie arst ka ravi, mis pärsib immuunsüsteemi (immunosupressante); neid tuleb võtta 3 päeva enne Glybera süstimist ja kuni 12 nädalat pärast süstimist. Immunosupressandid on näiteks tsüklosporiin ja mükofenolaatmofetiil. Lisaks võidakse manustada pool tundi enne Glybera manustamist metüülprednisolooni. On oluline, et te võtaksite neid ravimeid nii, nagu arst on selgitanud. Ärge lõpetage nende kasutamist arstiga nõu pidamata.

Lisateabe saamiseks teile manustatavate immunosupressantide kohta pidage nõu oma arstiga.

Kui teile manustatakse Glyberat rohkem kui ette nähtud

Et seda ravimit manustab arst, siis ei ole tõenäoline, et teile antakse liiga palju ravimit. Kui teile

manustatakse kaks annust kogemata samasse süstekohta, võib tekkida suurem paikne reaktsioon, nagu verevalum või tundlikkus. Teie arst ravib seda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimest 10-st):

- valu jalas (jalgades) (valu jäsemetes),
- tõusnud kehatemperatuur,
- väsimus,
- peavalu,
- süstimisest tingitud verevalumid ülemistel ja alumistel jalalihastel. Need esinevad ainult lühikest aega.
- lihaseensüümi kreatiinkinaasi taseme tõus veres.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- kõhuvalu,
- iiveldus,
- kõhukinnisus,
- külmavärinad,
- palavik,
- lihasvalu ja liigesevalud ja -jäikus
- hingamisraskus, valu rinnas sissehingamisel ja südamepekslemine, mis võib olla põhjustatud peamise kopsuveresoone blokaadist,
- põletustunne,
- kõrge vererõhk,
- tunne, nagu putukad roomaksid teie nahal (või naha all),
- veepeetus,
- söögiisu vähenemine,
- pearinglus,
- nahalööve,
- lihaskrambid,
- uimasus,
- karvakasv,
- ebamugavustunne, turse, lööve ja valu süstekohal.

Immunosupressantide kõrvaltoimed

Lisaks Glyberale manustatakse teile ka teisi ravimeid, mida nimetatakse immunosupressantideks (vt lõik 3: „Kuidas Glebarat kasutada“). On oluline, et te küsiksite oma arstilt nende ravimite kõrvaltoimete kohta. Teie arst annab teile vajalike immunosupressantide pakendi infolehe (nagu see siin) koopia. Ärge lõpetage ravimite kasutamist arstiga rääkimata.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Glyberat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni/EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Viaale tuleb hoida ja transportida sügavkülmas (-25 °C...-15 °C).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast sulatamist tuleb ravimpreparaati kasutada kohe; kui seda ei kasutata kohe, tuleb viaale hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 8 tundi, valguse eest kaitstult.

Kui ravimpreparaati ei hoita külmkapis, võib seda süstlas säilitada kuni 8 tundi temperatuuril kuni 25 °C, valguse eest kaitstult.

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme ja tuleb hävitada selliste ravimite kohta käivate kohalike eeskirjade järgi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Glybera sisaldab

Toimeaine on alipogeentiparvovek.

Üks alipogeentiparvoveki viaal sisaldab 1 ml lahust, milles on 3×10^{12} genoomikoopiat (gk).

Üks patsiendispetsiifiline pakend sisaldab piisavas koguses viaale, et annustada igale patsiendile 1×10^{12} gk/kg kehakaalu kohta.

Teised koostisosad on dinaatriumfosfaat, kaaliumkloriid, kaaliumdivesinikfosfaat, naatriumkloriid, sahharoos ja süstevesi.

Kuidas Glybera välja näeb ja pakendi sisu

Glybera on selge või veiklev värvitu süstelahus, mida tarnitakse silikooniga kaetud korgi ja eemaldatava kaanega läbipaistvas klaasviaalis.

Iga vormitud läbipaistev suletud plastümbris sisaldab 2 või 3 üksikviaali koos vedelikku absorbeeriva materjaliga. Iga patsiendispetsiifiline pakend sisaldab patsiendile vajalikule spetsiifilisele annusele vastavalt erineva arvu pakendeid.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

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

Tootja:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Chiesi SA/NV

Tél/Tel: +32 2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

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

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi SA/NV
Tél/Tel: +32 2 788 42 00

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 0 70 413 20 80

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: + 46 8 753 35 20

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

United Kingdom
Chiesi Ltd
Tel: + 44 0161 4885555

Infoleht on viimati uuendatud

See ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimi kohta täielikku teavet. Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajaduse korral ajakohastatakse seda infolehte.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Ravi Glyberaga võib määrata ja manustada ainult sellise arsti järelevalve all, kellel on kogemusi LPLD-ga patsientide ravis ja geeniteraapias kasutatavate ravimite manustamisega, ning patsiendi täieliku koostöö korral. Glybera manustamise ajal peab meditsiiniline abi ja järelevalve olema alati kättesaadav, sest manustamise järel võib tekkida anafülaktiline reaktsioon.

Annustamine

Glybera maksimaalne koguannus manustamiseks on 1×10^{12} gk/kg kehakaalu kohta.

Glybera on lubatud ainult ühekordseks raviks. Andmeid Glybera korduvmanustamise kohta ei ole saadaval, seetõttu ei tohi Glyberat uuesti manustada.

Glyberat manustatakse ühekordse intramuskulaarsete süstide seeriana jalgadesse. Annus on $1,5 \times 10^{12}$ gk süstekoha kohta või 0,5 ml süstelahuse kohta. Iga süstekoha jaoks tuleb kasutada üht 1 ml süstalt selge 0,5 ml mahutähisega. Kogus ühte süstekoha ei tohi ületada 0,5 ml. Süslaid ei tohi kasutada rohkem kui üks kord.

Ravi tuleb jälgida ja mõõta selle ajal neutraliseerivaid antikehasid ning T-rakulist vastust AAV1 vastu; enne ravi ning 6 ja 12 kuud pärast ravi tuleb mõõta LPL^{S447X} ning T-rakulist vastust.

Glyberat tohib kasutada ainult juhul, kui LPLD diagnoos on kinnitatud kohase geneetilise testiga.

Viaalide hulga arvutamiseks tuleb määrata patsiendi kehakaal lähima täisarvu kilogrammini. Patsiendi kehakaal tuleb jagada kolmega ja ümardada järgmise suurema täisarvuni. See on väljastatavate viaalide arv.

Süstekohtade ja süstalde hulga arvutamiseks tuleb määrata patsiendi kehakaal lähima täisarvu kilogrammini. Patsiendi kehakaal tuleb jagada kolmega, seejärel ilma ümardamata korrutada kahega ja ümardada järgmise suurema täisarvuni. See on süstekohtade arv ja patsiendi raviks vajaminevate süstalde (igas süstlas 0,5 ml) koguarv manustamiseks 0,5 ml süstekohta.

Patsiendi kehakaalul põhinevad tavalise annustamisplaani näited on toodud allolevas tabelis.

Kehakaal (kg)	Viaalide arv (1 ml)	1 ml süstalde arv (igas 0,5 ml)	Süstekohtade arv
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

Alates 3 päeva enne ja kuni 12 nädalat pärast Glybera manustamist tuleb manustada immunosupressante: soovituslik on ööpäevas 3 mg/kg tsüklosporiini ja kaks korda ööpäevas 1 g mükofenolaatmofetiili. Lisaks tuleb pool tundi enne Glybera süsti manustada intravenoosse boolusena 1 mg/kg metüülprednisolooni.

Lapsed

Glybera ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Glybera kasutamise kohta eakatel on kogemused piiratud. Glybera annuse kohandamine eakatel ei ole vajalik. Immunosupressandi annuse kohandamine võib olla vajalik.

Neeru- või maksakahjustus

Glybera kasutamisest neeru- või maksakahjustusega patsientidel on kogemused piiratud. Glybera annuse kohandamine ei ole vajalik.

Manustamisviis

Intramuskulaarse süsti korral saab patsient aseptilistes tingimustes (nt joodiga) mitu 0,5 ml (üks süst süstla kohta) süsti, mis on jaotatud ülemiste ja alumiste jalalihaste vahel.

Süstete arvu tõttu on enne intramuskulaarset süsti soovitatav teha spinaalne või regionaalne anesteesia. Protseduuri vastunäidustuse korral on soovitatav asendada see sügava sedatsiooniga.

Mitte ühelgi juhul ei tohi Glyberat manustada veresoonde.

Intramuskulaarse süste tagamiseks on soovitatav kasutada abiks ultraheli või elektrofüsioloogia vahendeid.

Juhised kasutamiseks, käsitlemiseks ja hävitamiseks

Vaadake kohalikke bioohutuse juhiseid, mis on kohandatud geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate ravimpreparaatide käsitlemiseks ja hävitamiseks.

Tööpindu ja materjale, mis on potentsiaalselt Glyberaga kokku puutunud, tuleb puhastada vähemalt 10 minuti jooksul sobiva, kestata viiruste vastase aktiivsusega desinfektandiga (nagu hüpoklorit ja kloori vabastavad ained).

Glybera valmistamine manustamiseks

Pärast manustatava Glybera koguse arvutamist (vt lõik: „Annustamine“) võtke enne süstalde täitmist vajalik arv ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaale sügavkülmast umbes 30...45 minutiks toatemperatuurile (15

°C...25 °C) sulama.

Pärast sulamist tuleb iga viaal kaks korda õrnalt ümber pöörata, et tagada ühtlane segunemine. Viaale tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste esinemise ja värvuse suhtes. Selge või kergelt veiklev hägune värvitu lahus ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi. Kasutada võib ainult selget värvitut lahust, milles ei ole nähtavaid osakesi. Kui viaalil on kahjustuse märke, ei tohi süstimiseks mõeldud süstlaid ette valmistada, süstimisprotseduur tuleb edasi lükata ja ümber ajastada. Müügiloo hoidjat tuleb kohe teavitada.

Glybera tarnitakse patsiendispetsiifilises pakendis ja sisaldab seetõttu patsiendile vajaliku koguse viaale, mis on arvutatud patsiendi kehakaalu alusel.

Vajalik arv süstlaid tuleb täita sulatatud viaalidest saadud ravimiga, need tuleb märgistada ja asetada valguse eest kaitstult konteinerisse, mis sobib viimiseks ruumi, kus ravim süstitakse patsiendile intramuskulaarselt .

Et vältida korgiosakeste süstimist, mis on tingitud kahekordsest lahuse eemaldamisest, tuleb kasutada ühte nõela lahuse viaalist eemaldamiseks (jäetakse korki sisse) ja igal süstlal eraldi nõela.

Ravimil on müügiluba lõppenud