

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

▼Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glybera injektioneste, liuos, 3×10^{12} genomikopiota/ml

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Alipogeenitiparvoveekki sisältää ihmisen lipoproteiinilipaasigeenin varianttia LPL^{S447X} vektorissa. Vektorissa on serotyypin 1 adenoassosioituneesta viruksesta (AAV1) peräisin oleva proteiinkuori, sytomegaloviruksen (CMV) promoottorialue, metsämurmelin hepatiittiviruksen (WHV) posttranskriptionaalinen säätelyelementti ja AAV2- viruksesta peräisin olevia käänteisiä terminaalaisia toistojaksoja. Alipogeenitiparvoveekki tuotetaan hyönteissoluissa rekombinanttien bakulovirusten avulla.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yhdestä injektiopullosta voidaan vetää 1 ml liuosta, jossa on 3×10^{12} genomikopiota alipogeenitiparvoveekkiä.

Yhdessä potilaskohtaisessa pakkauksessa on niin monta injektiopulloa, että siitä voidaan antaa potilaille 1×10^{12} LPL^{S447X}-genomikopiota/kg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää vähintään 47,5 mg natriumia hoitokertaa kohti (27 injektiokohtaa) ja enintään 105,6 mg natriumia hoitokertaa kohti (60 injektiokohtaa).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas tai hieman opalisoiva väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Glybera on tarkoitettu käytettäväksi aikuispotilailla, joilla on todettu familiaalinen lipoproteiinilipaasin (LPL:n) puutos ja joilla on ollut vaikeita tai useita haimatulehduksia ruokavalion rasvarajoituksesta huolimatta. Lipoproteiinilipaasin puutoksen diagnoosi tulee varmistaa geenitesteillä. Käyttöaihe on rajoitettu vain potilaisiin, joiden elimistössä on havaittavia määriä LPL-proteiinia (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Glyberaa saa käyttää ainoastaan silloin, jos lipoproteiinilipaasin puutos -diagnoosi on varmistettu

asianmukaisella geenitestauksella (katso kohta 5.1).

Glybera-hoitoa saa määrätä ja antaa vain lääkäri, jolla on kokemusta lipoproteiinilipaasin puutosta sairastavien potilaiden hoidosta ja geenihoidon antamisesta, ja hoidosta on keskusteltava potilaan kanssa perusteellisesti. Glyberan antamisen aikana on aina oltava valmius asianmukaiseen lääkäriin hoitoon ja valvontaan siltä varalta, että sen antamisen jälkeen ilmenee anafylaktinen reaktio.

Annostus

Glybera-valmisteen kokonaisenimmäisannos on 1×10^{12} genomikopiota/kg.

Glybera on hyväksytty käytettäväksi vain yhtä hoitokertaa varten. Glyberan toistuvasta antamisesta ei ole tietoja, joten Glybera-hoitoa ei saa uusia.

Glybera annetaan kertaluonteisena injektiosarjana jalkojen lihaksiin. Kuhunkin injektiokohtaan annettava annos on $1,5 \times 10^{12}$ genomikopioita eli 0,5 ml injektionestettä (liuos). Kutakin injektiokohtaa varten käytetään yksi 1 ml:n ruisku, jossa on selvät tilavuusmerkinnät 0,5 ml:n välein. Yksittäiseen injektiokohtaan ei saa antaa yli 0,5 ml:n injektiota. Kutakin ruiskua saa käyttää vain kerran.

Hoitoa on seurattava mittaamalla neutralisoivat vasta-aineet ja T-solujen vaste AAV1-virusta vastaan sekä LPL^{S447X}:n ja T-solujen vaste lähtötilanteessa sekä 6 ja 12 kuukauden kuluttua hoidon jälkeen.

Injektioipullojen määrä lasketaan määrittämällä potilaan paino, joka pyöristetään lähimpään kokonaiseen kilogrammaan. Paino jaetaan luvulla 3 ja pyöristetään ylöspäin seuraavaan kokonaislukuun. Tulokseksi saatava luku osoittaa tarvittavien injektioipullojen määrän.

Injektiokohtien ja ruiskujen määrä lasketaan määrittämällä potilaan paino, joka pyöristetään lähimpään kokonaiseen kilogrammaan. Paino jaetaan luvulla 3, saatu tulos – pyöristämättä sitä – kerrotaan luvulla 2, ja näin saatava tulos pyöristetään ylöspäin seuraavaan kokonaislukuun. Tulokseksi saatava luku osoittaa potilaan hoidossa tarvittavien injektiokohtien määrän ja ruiskujen (kussakin 0,5 ml valmistetta) kokonaismäärän.

Jäljempänä olevassa taulukossa on esimerkkejä tyypillisistä annostuksista, jotka on laskettu potilaan painon perusteella:

Paino (kg)	Injektioipullojen määrä (1 ml)	1 ml:n ruiskujen määrä (kussakin 0,5 ml valmistetta)	Injektiokohtien määrä
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

Immunosuppressiivista lääkitystä on käytettävä kolmen päivän ajan ennen Glybera-valmisteen antamista ja 12 viikon ajan valmisteen antamisen jälkeen. Suositeltava hoito on siklosporiini (3 mg/kg/vrk) ja mykofenolaattimofetiili (2 x 1 g/vrk).

Puoli tuntia ennen Glybera-injektioita annetaan myös 1 mg/kg metyyliiprednisolonia boluksena laskimoon (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Glyberan turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Glyberan käytöstä iäkkäillä potilailla on rajallisesti kokemusta. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla. Immunosuppressorien annosta voi olla tarpeen muuttaa.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Glyberan käytöstä munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on rajallisesti kokemusta.

Glyberan annosta ei ole tarpeen muuttaa.

Antotapa

Injektiona lihakseen. Potilaalle annetaan useita 0,5 ml:n injektioita (yksi injektio yhdellä ruiskulla) reisien ja säärien lihaksiin aseptisissä olosuhteissa (esimerkiksi jodia käyttäen).

Injektioiden määrän vuoksi potilaalle on hyvä antaa selkäydinpuudutus tai alueellinen puudutus ennen injektioiden antamista lihakseen. Jos jommankumman puudutuksen käyttö on vasta-aiheista, suositellaan syvää nukutusta.

Glyberaa ei saa missään tapauksessa antaa suonensisäisesti (katso kohta 4.4).

Injektion kohdistuminen lihakseen on hyvä varmistaa kaikukuvauksella tai elektrofysiologisilla tutkimuksilla.

Valmisteen käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeet kuvataan kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai Glyberan apuaineille, jotka on lueteltu kohdassa 6.1.
- Immuunipuutos.
- Glyberalla ei saa hoitaa potilaita, joilla on suurentunut vuotoriski (esimerkiksi trombosytopenian vuoksi) tai lihassairaus (esim. lihastulehdus), sillä lihakseen annettavien injektioiden määrä on suuri.
- Trombosyyttitoimintaa estäviä lääkkeitä ja muita antikoagulantteja ei saa käyttää samanaikaisesti Glybera-hoidon kanssa injektion antamisen ajankohtana, ainakaan viikkoon ennen injektioiden antamista ja injektioiden jälkeisenä päivänä.
- Ehkäisytablettien käyttö (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tämä lääke sisältää muuntogeenisiä organismeja. Tällaisia valmisteita koskevia paikallisia bioturvallisuusohjeita on noudatettava (ks. kohta 6.6).

Glyberaa saa antaa ainoastaan potilaille, joiden LPL-proteiinimassa on vähintään viisi prosenttia normaaliarvoista. LPL-proteiinimassa on määritettävä ELISAlla tai vastaavilla menetelmillä. LPL-proteiinimassa on mitattava vertaamalla potilaan verinäytettä terveiltä vapaaehtoisilta otettuun vertailunäytteeseen.

Ruokavalio

Glybera-hoito ei estä akuuttia haimatulehdusta. Potilasta kehoitetaan jatkamaan vähärasvaisen ruokavalion noudattamista aiempaan tapaan ja välttämään edelleen alkoholin käyttöä.

Diabeetikot

Diabeetikkojen hoidosta on rajallisesti tietoa. Diabetes mellitus on yleinen potilailla, joilla on lipoproteiinilipaasin puutoksen vaikeimpia oireita. Lääkärin tulee harkita huolellisesti diabetesta ja lipoproteiinilipaasin puutosta sairastavien potilaiden hoidon mahdollisuutta.

Immunosuppressorit (katso kohta 5.2)

Juuri ennen immunosuppressorihoitoa ja ennen Glybera-injektioiden antamista on tarkistettava, ettei potilaalla ole minkään aktiivisen infektioaudin oireita. Jos potilaalla on jokin infektio, hoidon aloitusta on lykättävä siihen saakka, kunnes potilas on toipunut.

Tromboemboliset tapahtumat

Lipoproteiinilipaasin puutos aiheuttaa hyperviskositeettia/hyperkoagulaatiotaipumusta. Selkäydinpuudutus ja lukuisat injektiot lihakseen saattavat nekin suurentaa (trombo)embolisten tapahtumien riskiä Glyberan antamisen yhteydessä ja pian sen jälkeen. Kunkin potilaan riskiprofiili on hyvä arvioida ennen Glyberan antamista. Paikallisia tai kansainvälisiä profylaksiasuosituksia on noudatettava (katso myös kohta 4.5).

Solujen ja kudosten luovutus

Hoitoa saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia eivätkä soluja. Nämä tiedot on merkitty myös Glyberaa koskevaan potilaskorttiin.

Seerumin kreatiinikinaasi

Glyberaa saaneilla voi esiintyä kohonnutta seerumin kreatiinikinaasiaktiiviteettia, joka ilmenee noin kahden viikon kuluttua hoidosta, saavuttaa huippunsa kahdeksan viikon kuluttua ja palaa lähtötasolle 26. viikkoon mennessä. Yhdelle potilaalle kehittyi myoglobinuria yhdessä kohonneen seerumin kreatiinikinaasiaktiiviteetin kanssa.

Enintään 52 viikkoa Glyberan antamisen jälkeen otetut lihasbiopsiat paljastivat lymfosyytti- ja makrofagi-infiltraatteja. Näiden soluinfilaattien pitkäaikaisvaikutukset eivät ole tiedossa.

Natrium- ja kaliumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää vähintään 47,5 mg natriumia hoitokertaa kohti (27 injektiokohtaa) ja enintään 105,6 mg natriumia hoitokertaa kohti (60 injektiokohtaa). Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Valmiste sisältää alle 1 mmol (39 mg) kaliumia 27–60 injektiokohtaa käsittävää antokertaa kohti, eli se on periaatteessa kaliumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty ainoastaan mykofenolaattimofetiilin ja siklosporiinin kanssa (prekliiniset ja kliiniset tutkimukset).

Trombosyyttitoimintaa estäviä lääkkeitä ja muita antikoagulantteja ei saa käyttää Glybera-injektioiden antamisen aikana. Hyytymisarvot on korjattava ennen Glyberan antamista. Trombosyyttitoimintaa estäviä lääkkeitä ja muita antikoagulantteja ei saa käyttää ainakaan viikkoon ennen injektioiden antamista ja injektioiden jälkeisenä päivänä.

Lipoproteiinilipaasin puutosta sairastavat potilaat eivät saa käyttää ehkäisytabletteja (ks. kohta 4.3), sillä ne voivat pahentaa sairautta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on kehoitettava käyttämään ehkäisynä luotettavia estemenetelmiä immunosuppressorihoitoa koskevien ohjeiden mukaisesti vähintään 12 kuukauden ajan hoidon aloittamisesta (9 kuukautta immunosuppressorihoitoa päättyneen jälkeen). Näin ollen

estemenetelmien käyttöä suositellaan vähintään 12 kuukauden ajan Glyberan antamisen jälkeen.

Lipoproteiinilipaasin puutosta sairastavat potilaat eivät saa käyttää ehkäisytabletteja (ks. kohta 4.3), sillä ne voivat pahentaa sairautta.

Miespotilaita (myös miehiä, joille on tehty vasektomia) kehoitetaan käyttämään estemenetelmiä ehkäisyä vähintään 12 kuukauden ajan Glyberan antamisen jälkeen.

Raskaus

Raskaudenaikaisesta altistuksesta Glyberalle on saatavilla erittäin rajallisesti tietoa. Eläinkokeissa Glyberasta ei ole havaittu raskauteen tai alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvia haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Glyberaa ei saa antaa raskaana oleville potilaille, ellei hoidon mahdollinen hyöty äidille ole suurempi kuin siitä mahdollisesti aiheutuva riski sikiölle.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Glybera ihmisen rintamaitoon. Glyberaa ei saa antaa imettäville naisille, ennen kuin imetys on päättynyt.

Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja Glyberan vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole käytettävissä. Valmisteen vaikutusta urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen ei ole arvioitu eläinkokeissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Glyberalla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Glyberan antamisen jälkeen on havaittu yleisesti huimausta (katso kohta 4.8). Potilaita, joilla esiintyy huimausta, on kehoitettava välttämään ajamista tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus on raajakipu, jota esiintyy noin kolmanneksella potilaista. Yhdelle potilaalle diagnosoitiin keuhkoembolia seitsemän viikon kuluttua hoidosta. Potilaspopulaatio ja tutkitut kohortit ovat pieniä, joten havaitut haittavaikutukset ja vakavat haittavaikutukset eivät anna täydellistä kuvaa kyseisten tapahtumien luonteesta ja esiintymistiheydestä.

Taulukko haittavaikutuksista

Haittavaikutukset luetaan jäljempänä MedDRAn elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRAn elinjärjestelmäluokitus	Hyvin yleinen	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Heikentynyt ruokahalu
Hermosto	Päänsärky	Polte, huimaus, formikaatio, pyörtymisen tunne
Verisuonisto		Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus rasituksen yhteydessä, keuhkoembolia
Ruoansulatuselimistö		Mahakipu, pahoinvointi, ummetus

Iho ja ihonalainen kudus		Epänormaali karvankasvu, erythema palmoplantare -oireyhtymä, ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Raajakipu	Niveltulehdus, epämukava tunne raajoissa, lihaskouristukset, lihasvenähdykset, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, lihaskipu, niskakipu, painon tunne, akuutti ja krooninen myosiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys, ruumiinlämmön nousu	Vilunväristykset, pistoskohdan kivut, perifeerinen turvotus, kuume
Tutkimukset	Kohonnut seerumin kreatiinikinaasiaktiiviteetti	
Vammat ja myrkytykset	Ruhjevamma	Epämukava tunne pistoskohdassa, pistoskohdan turvotus, pistoskohdan kutina

Immunogeenisuus

Immuunivaste havaittiin immunosuppressorien käytöstä huolimatta.

Kliinisissä Glybera-tutkimuksissa adenoassosioidun viruksen (AAV:n) proteiinkuoren vasta-aineita todettiin ennen hoitoa 18 tutkimushenkilöllä 27:stä. Glyberan antamisen jälkeen kaikilla tutkimushenkilöillä havaittiin AAV-vasta-aineiden kehittymistä tai niiden määrän lisääntymistä.

Vasta-ainemuodostuksen kliinistä merkitystä ei toistaiseksi tunneta (ks. kohta 4.2 hoidon uusimisesta). Neutralointitestejä ei käytetty.

Noin puolella tutkimushenkilöistä havaittiin AAV-virukseen kohdistuvia T-soluvasteita, mutta ainoastaan hoidon jälkeen. Lipoproteiinilipaasiin kohdistuvaa T-soluvastetta ei havaittu yhdelläkään tutkimushenkilöllä.

Lukuun ottamatta yhtä tutkimuksen CT-AMT-011-01 potilasta, jolle nousi kuume (39,9 °C), joka parani päivässä, Glyberaan tai immunosuppressioon liittyviä vakavia haittavaikutuksia ei ilmennyt.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Prekliinisissä tutkimuksissa suositusannokseen nähden kymmenkertaiset annokset (1×10^{13} genomikopiota/kg) eivät aiheuttaneet mitään ei-toivottuja systeemisiä yleisoireita eivätkä yleisluontoisia löydöksiä. Yliannostustapauksissa suositellaan oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa hoitavan lääkärin arvion mukaan.

Kahden annoksen antaminen samaan kohtaan vahingossa voi aiheuttaa voimakkaampia paikallisreaktioita kuten mustelmanmuodostusta ja aritusta.

Paikallista kipua tai aritusta hoidetaan oireenmukaisesti esimerkiksi antamalla paikallisia tai systeemisiä kipulääkkeitä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lipidejä muuntavat lääkeaineet, muut lipidejä muuntavat lääkeaineet, ATC-koodi: C10AX10.

Vaikutusmekanismi

Glybera sisältää ihmisen lipoproteiinilipaasigeenin varianttia LPL^{S447X} serotyypin 1 adenoassosioituneeseen virukseen (AAV1) perustuvassa vektorissa, joka on suunniteltu viemään geeni lihassoluihin. Glybera injisoidaan yhden hoitokerran aikana useiden injektioiden sarjana alaraajojen lihaksiin, joiden lihassolut ottavat sen sisäänsä. Vektorin osat on valittu niin, että ne edistävät LPL^{S447X}-geenin ilmentymistä kaappaamalla solun proteiiniekspressiokoneiston käyttöönsä. Näin lihassolut alkavat tuottaa LPL^{S447X}-transgeenin proteiinituotetta, mutta itse vektori ei pysty monistumaan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Lipoproteiinilipaasi on lipoproteiinien metabolian alkuvaiheen kannalta keskeinen entsyymi, kun elimistöön saapuu ravinnon mukana rasvaa. Kliinisissä tutkimuksissa yksittäisillä potilailla voitiin havaita triglyseridiarvojen tilapäistä pienenemistä 12 viikon ajan. Lisäksi Glybera mahdollistaa LPL-proteiinin ilmentymisen lihaksessa, johon injektio on annettu. Tämä ilmenee aterianjälkeisen kylomikroniaineenvaihdunnan paranemisena, joka havaittiin tutkimuspotilaiden pienessä alaryhmässä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Glyberan kliinistä tehoa ja turvallisuutta on arvioitu kolmessa kliinisessä interventiotutkimuksessa, joissa LPL:n puutosta sairastaville potilaille annettiin AAV1-LPL^{S447X}-hoitoa.

Kahta näistä kliinisistä tutkimuksista edelsi prospektiivinen havainnointitutkimus, jossa arvioitiin vähärasvaista ruokavaliota noudattavien potilaiden paastotriglyseridiarvoja ja LPL:n puutoksen oireita ja löydöksiä. Ruokavalion rasvarajoituksen noudattaminen tiukasti oli vaikeaa.

Glyberan kliinisissä tutkimuksissa käytettiin tavanomaista geenianalyysia (sekvensointi). Diagnoosin vahvistamisessa on käytettävä asianmukaista CE-merkittyä testiä tai koko geenin sekvensointiagenisekvensointia.

Kliininen tutkimus CT-AMT-010-01

AAV1-LPL^{S447X}-hoitoa annettiin kahdeksalle LPL:n puutosta sairastavalle potilaalle 12 viikon pituisessa avoimessa, suurenevilla annoksilla toteutetussa tutkimuksessa (1×10^{11} – 3×10^{11} genomikopiota/kg lihakseen). Lääkehoitoon ei liittynyt vakavia haittatapahtumia, eikä annosta rajoittavaa toksisuutta havaittu. Puolella tutkimushenkilöistä havaittiin vektoriin kohdistuva T-soluvaste. Kaikkien tutkimushenkilöiden triglyseridiarvojen mediaanit pienenivät ohimenevästi ja vaihtelevassa määrin verrattuna hoitoa edeltäneeseen tilanteeseen.

Kliininen tutkimus CT-AMT-011-01

Tässä avoimessa, suurenevilla annoksilla toteutetussa tutkimuksessa arvioitiin Glyberan turvallisuusprofiilia ja paastotriglyseridiarvojen pienenemistä 12 viikon kuluttua Glyberan antamisesta; tutkimukseen osallistui 14 tutkimushenkilöä, joilla oli LPL:n puutos. Kaikki potilaat noudattivat vähärasvaista ruokavaliota 12 viikon mittaisella päätutkimusajanjaksolla. Kahdelle ensimmäiselle potilaalle annettu annos oli 3×10^{11} genomikopiota/kg. Seuraaville neljälle potilaalle annettu annos oli 3×10^{11} genomikopiota/kg immunosuppressorien kanssa (suun kautta otettu siklosporiini ja suun kautta otettu mykofenolaattimofetiili Glyberan antamisen jälkeisestä päivästä alkaen viikolle 12 saakka). Lopuille kahdeksalle potilaalle annettu annos oli 1×10^{12} genomikopiota/kg immunosuppressorien kanssa. Noin puolella tutkimushenkilöistä havaittiin T-soluvasteita, jotka eivät aiheuttaneet kliinisiä seurauksia. Triglyseriditietojen perusteella 1×10^{12} genomikopiota/kg vaikuttaa sopivimmalta annokselta.

Kliininen tutkimus CT-AMT-011-02

Tässä avoimessa tutkimuksessa alipogeenitiparvoveekia käytettiin vakioannoksena 1×10^{12} genomikopiota/kg ja se annettiin yhtenä injektiosarjana lihakseen. Tutkimukseen otettiin 5 siihen soveltuvaa potilasta, ja kaikki tutkimushenkilöt saivat alipogeenitiparvoveekia. Tutkimushenkilöt saivat myös päivittäin suun kautta siklosporiinia (3 mg/kg/vrk) ja mykofenolaattimofetiilia (2 g/vrk), joiden käyttö aloitettiin kolme päivää ennen alipogeenitiparvoveekin antamista ja joiden käyttöä

jatkettiin viikkoon 12 asti. Puoli tuntia ennen alipogeenitiparvoveekin antamista annettiin 1 mg/kg metyyli prednisolonia kerta-annosboluksena laskimoon.

Yhdelle potilaalle diagnosoitiin keuhkoembolia seitsemän viikon kuluttua hoidosta.

Joidenkin yksittäisten potilaiden triglyseridiarvot pienenevät tilapäisesti enintään 12 viikon ajaksi. Sen jälkeen triglyseridiarvot palautuivat samoiksi kuin lähtötilanteessa. Aterianjälkeisen kylomikroniaineenvaihdunnan todettiin parantuneen selvästi viidellä potilaalla viidestä viikolle 14 asti ja kolmella potilaalla kolmesta, joita seurattiin viikolle 52 asti.

Kaikkien interventiotutkimusten jälkeen tehtiin pitkäaikaiset seurantatutkimukset. CT-AMT-010-01-tutkimuksen potilaiden seuranta on kestänyt enintään 5 vuotta (n = 6) hoidon antamisesta, CT-AMT-011-01-tutkimuksen potilaiden seuranta enintään 5 vuotta (n = 13) ja CT-AMT-011-02-tutkimuksen potilaiden seuranta enintään 1 vuoden ajan (n = 3).

Puolen vuoden kuluttua hoidosta otetuista lihasbiopsianäytteistä todettiin, että LPL-geeni ilmenee pitkäaikaisesti ja kudoksissa oli biologisesti aktiivista LPL-proteiinia.

Kliininen tutkimus CT-AMT-11-03

Tutkimus CT-AMT-011-03 oli yhdistetty retrospektiivinen ja prospektiivinen tutkimus, jossa tutkittiin kokeisiin CT-AMT-10-01, CT-AMT-11-01 ja CT-AMT-11-02 osallistuneita.

Hoidon jälkeisen kolmen vuoden seurannan aikana havaittiin laskeva suuntaus haimatulehduksen ilmaantuvuudessa ja vakavuudessa niillä 12 potilaalla, joilla oli ollut useita tulehduksia elinaikanaan.

Kliininen tutkimus CT-AMT-11-05

Tutkimukseen CT-AMT-11-03 osallistuneiden potilaiden jatko seurannassa (seuranta-ajan mediaani 5.8 vuotta Glyberalle altistumisen jälkeen) ilmeni, että sairaalahoitojaksojen kestot lyhenivät päivän per potilas per vuosi verrattuna samaan aikajaksoon ennen altistumista.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Glyberan valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilaiden alaryhmässä lipoproteiinilipaasin puutoksen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Glybera hajoaa oletettavasti endogeenisten proteiini- ja DNA-kataboliareittien kautta.

Ei-kliininen biodistributio

Kun Glyberaa annettiin hiiren lihakseen, vektorin DNA:ta havaittiin ohimenevästi verenkierrossa. Kahdeksan päivän kuluttua lääkkeen antamisesta injisoidussa lihaksessa ja imusolmukkeissa, joihin lihaksen imuneste kulkeutuu, havaittiin runsaasti vektorin DNA-sekvenssejä. Injektiokohdan jälkeen suurimmat vektorin DNA:n kopiomäärät todettiin maksassa ja veressä. Vähiten kopioita havaittiin aivoissa, keuhkoissa, sydämessä ja injisoimattomissa lihasryhmissä. Sukurauhasissa ja lisääntymiselimissä havaittiin pieniä määriä vektorin DNA:n kopioita. Vektorin DNA:n määrät pysyivät pitkään suurina injisoidussa lihaksessa ja nivusten imusolmukkeissa, mutta pienenevät tasaisesti muissa elimissä. Glyberan vektorin DNA:ta havaittiin sukurauhasissa mitattavina määrinä, mutta vähemmän kuin muissa ei-kohde-elimissä.

Samanaikainen immunosuppressorihoito ei vaikuttanut aineen jakautumiseen hiirellä sen paremmin pieniä kuin suuriakaan annoksia käytettäessä. Biodistributio oli hyvin samankaltaista muillakin tutkituilla lajeilla (kissat ja kanit).

Kliininen farmakokinetiikka ja viruksen erittyminen

Viruksen erittymistä arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa sylki-, virtsa- ja siemennesteiden perusteella. CT- AMT-011-02-tutkimuksessa kerättiin myös ulostenäytteitä. Glyberan antamisen jälkeen vektorin DNA:ta todettiin suurimpina pitoisuuksina seerumissa, ja pitoisuudet pienivät 1–2 logaritmiyksikköä viikossa.

Vektorin DNA:ta havaittiin syljessä enintään 12 viikon ajan, virtsassa enintään 10 viikon ajan ja siemennesteessä enintään 26 viikon ajan hoidon jälkeen. Kaikki tutkimushenkilöt kahta lukuun ottamatta saivat immunosuppressorihoitoa 12 viikon ajan. Teoriassa on mahdollista, että immunosuppressorihoidon samanaikainen käyttö pitkittää viruksen esiintymistä seerumissa ja sen erittymistä sylkeen, virtsaan ja siemennesteeseen.

Hoidon jälkeen vektorin DNA:ta havaittiin suurina pitoisuuksina vielä 12 kuukauden ajan Glyberan kohdekudoksissa eli injisoiduissa jalkalihaksissa, mutta ei injisoimattomissa lihaksissa.

Farmakokinetiikka erityisryhmillä, esimerkiksi iäkkäillä, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla jne.

Glybera injisoidaan suoraan kohde-elimeen eli luustolihaan. Maksan ja munuaisten toiminta, CYP450- polymorfia ja korkea ikä eivät todennäköisesti vaikuta Glyberan kliiniseen tehoon eivätkä turvallisuuteen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Glybera-injektiot olivat hyvin siedettyjä kaikissa eläintutkimuksissa, eikä mitään huomattavia kliinisiä merkkejä havaittu. Kun valmistetta injisoiittiin kliinistä käyttöä vastaavina annoksina hiiren lihaksiin ja kyseisiä lihaksia tutkittiin histopatologisesti, havaittiin paikallisia soluinfiltraatteja ja degeneraation ja regeneraation merkkejä, mutta ei nekroosia. Vaikutukset olivat annosriippuvaisia, mutta ne vähenivät ajan mittaan. Kaikille eläimille kehittyi vasta-aineita AAV-proteiinikuorelle, mikä oli odotettavissa.

Kun hiirille annettiin hoitoa neljä viikkoa ennen parittelua, niillä ei havaittu emoon kohdistuvaa toksisuutta eikä sikiö- tai kehitystoksisuutta. Vektorin DNA:ta ei havaittu sikiöissä, joiden emot tai isät olivat saaneet hoitoa ennen parittelua.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Toksisuustutkimuksissa ei kuitenkaan havaittu kasvainten lisääntymistä. Tuumorigeenisuuden arviointiin ei ole saatavilla täysin tyydyttävää eläinmallia, mutta saatavilla olevat toksikologiset tiedot eivät viittaa tuumorigeenisuuden riskiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön dinatriumfosfaatti
Kaliumkloridi
Kaliumdivetyfosfaatti
Natriumkloridi
Sakkarosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Pakastetut injektiopullot: 18 kuukautta.

Sulatettu valmiste on käytettävä välittömästi. Jos injektiopulloja ei käytetä välittömästi sulattamisen jälkeen, niitä on säilytettävä jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna enintään kahdeksan tunnin ajan.

Sulatettua lääkevalmistetta ei saa pakastaa uudelleen.

Jos lääkevalmistetta ei säilytetä jääkaapissa, sitä voidaan säilyttää ruiskuissa enintään 25 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna enintään kahdeksan tunnin ajan.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta injektiopullo pakastettuna (-25 °C – -15 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

1 ml liuosta 2 ml:n lasisessa injektiopullossa, jossa silikonoitu klorobutyylinen injektio-putki ja repäisysinetti.

Kussakin läpinäkyvässä, sinetöidyssä, muotoon valmistetussa muovipakkauksessa on joko kaksi tai kolme injektiopulloa ja nestettä imevä paperi. Ulkopakkauksen muovipakkausten määrä vaihtelee kunkin potilaan tarvitseman annoksen mukaan.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Valmistelu-, käsittely- ja hävittämisohjeet

Noudata muuntogeenisiä organismeja sisältävien lääkevalmisteiden käsittelyä ja hävittämistä koskevia paikallisia bioturvallisuusohjeita.

Työtasot ja materiaalit, jotka ovat saattaneet joutua kosketuksiin Glybera-valmisteen kanssa, tulee dekontaminoida asianmukaisilla viruksia tuhoavilla desinfiointiaineilla, jotka tehoavat vaipattomiin viruksiin (esim. hypokloriitti ja klooria vapauttavat aineet). Desinfiointiaineen on annettava vaikuttaa vähintään 10 minuutin ajan.

Glyberan valmisteleminen antamista varten

Kun annettava Glybera-annos on laskettu (ks. kohta 4.2), asianmukainen määrä yhtä käyttökertaa varten tarkoitettuja injektiopulloja otetaan pakastimesta huoneenlämpöön (15–25 °C) sulamaan noin 30–45 minuuttia ennen ruiskujen täyttämistä.

Sulatuksen jälkeen kukin injektiopullo on käännettävä varovasti kahteen kertaan ylösalaisin, jotta valmiste sekoittuu tasaiseksi. Injektiopullot on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värivirheiden varalta. Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opalisovaa ja väritöntä, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Vain kirkkaita ja värittömiä liuoksia, joissa ei ole minkäänlaisia hiukkasia, saa käyttää. Jos injektiopullo näyttää vahingoittuneelta, injektioruiskuja ei tule valmistaa, vaan injektion antaminen tulee siirtää toiselle, erikseen sovittavalle päivälle. Asiasta on ilmoitettava välittömästi myyntiluvan haltijalle.

Glybera toimitetaan potilaskohtaisissa pakkauksissa, joten kussakin pakkauksessa on kyseisen potilaan painon mukaan laskettu, täsmälleen oikea määrä injektiopulloja.

Sulatetuista injektiopulloista vedetään valmistetta laskettuun määrään ruiskuja. Ruiskut etiketöidään, asetetaan valolta suojaavaan kuljetusastiaan ja viedään siinä huoneeseen, jossa injektiot annetaan potilaille lihakseen.

Jotta tulpan hiukkasia ei kahden vetokerran vuoksi injisoida kudoksiin, valmiste on vedettävä injektiopullostani yhdellä neulalla (joka jätetään tulpan sisään) ja kussakin ruiskussa on käytettävä erillistä neulaa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/791/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. lokakuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen moduulissa 1.8.1. kuvattu lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen valmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin valmiste on markkinoilla.

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla. Lääkevalmisteen PSUR-syklin tulee noudattaa puolivuositista sykliä, kunnes CHMP sopii toisin.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on tehtävä lääketurvasuunnitelmassa ja tehon seurantasuunnitelmassa kuvatut lääketurvatoimet siten kuin ne on esitetty myyntiluvan moduulin 1.8.2 riskinhallintasuunnitelmassa sekä kaikissa lääkevalmistekomitean (CHMP) hyväksymissä RMP:n myöhemmissä päivityksissä.

CHMP:n ihmisille tarkoitettujen lääkevalmisteiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti päivitetyt RMP:t tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

- Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa kun saadaan uutta tietoa, jolla saattaa olla vaikutusta nykyiseen turvallisuusselosteeseen (Safety Specification), lääketurvasuunnitelmaan tai riskinminimointitoimiin
- 60 päivän kuluessa tärkeän (lääketurvatoimintaa tai riskin minimointiin liittyvän) tavoitteen saavuttamisesta

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.

Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeinen toimenpide

Myyntiluvan haltijan on perustettava tautirekisteri, johon kerätään tietoa sairauden epidemiologiasta sekä demografiaa, turvallisuutta ja tehokkuutta koskevat tulokset, joita familiaalista lipoproteiinilipaasin puutosta sairastavien potilaiden hoitamisesta Glyberalla on saatu. Rekisterin toiminnan yksityiskohdista on sovittava kunkin jäsenvaltion kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa.

Rekisterissä on oltava tiedot kaikista Glyberalla hoidetuista potilaista. Lisäksi tiedot kaikista potilaista, joita on hoidettu Glyberalla kliinisessä tutkimuksessa, on merkittävä rekisteriin tutkimuksen päätyttyä. Lääkäreitä kehoitetaan ilmoittamaan rekisteriin myös ne familiaalista lipoproteiinilipaasin puutosta sairastavat potilaat, joita ei ole hoidettu Glyberalla.

Myyntiluvan haltijan on neuvoteltava lääkkeen käytön rajoittamista koskevan ohjelman yksityiskohdat kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa, ja ohjelma on oltava kansallisesti käytössä ennen valmisteen myynnin aloittamista. Glyberaa saa toimittaa vain, jos potilaan hoitoon osallistuvat terveydenhoidon ammattilaiset ovat saaneet perehdytyspaketin ja jos lääkkeen määrääjä vahvistaa, että potilas on antanut suostumuksensa siihen, että hänen tietonsa merkitään rekisteriin.

Terveydenhoitoalan ammattilaisille tarkoitetusta perehdytyspaketista on sovittava kansallisten toimivaltaisten viranomaisten kanssa ennen lääkkeen jakelun aloittamista, ja sen on sisällettävä seuraavat osiot:

- valmistetiedot (valmisteyhteenvedo, pakkausseloste ja potilaskortti)
- perehdytysmateriaalit terveydenhoidon ammattilaisille
- perehdytysmateriaalit potilaille
- potilaan seurantapäiväkirja.

1) Apteekin henkilökunnalle tarkoitettu perehdytysmateriaali, joka sisältää seuraavat keskeiset turvallisuuteen liittyvät ohjeet:

- yksityiskohtaiset ohjeet Glyberan vastaanottamisesta ja säilytyksestä, käyttökuuntoon valmistamisesta, käsittelystä ja hävittämisestä
- ohjeet sen varmistamisesta, että potilaat saavat pakkaukseen sisältyvän potilaskortin.

2) Lääkäreille ja muille potilaan Glybera-hoitoon osallistuville terveydenhoidon ammattilaisille tarkoitettu perehdytysmateriaali, joka sisältää seuraavat keskeiset turvallisuuteen liittyvät ohjeet:

- Ohjeet Glyberan turvallisesta käsittelystä, antamisesta ja hävittämisestä
- Ohjeet Glybera-hoitoon soveltuvien potilaiden valinnasta seuraavat seikat mukaan luettuina:
 - ennen hoidon aloittamista on tehtävä geenitesti hoitoon soveltuvien potilaiden määrittämiseksi
 - potilaat eivät saa käyttää trombosyyttitoimintaa estäviä lääkkeitä tai muita antikoagulantteja injektion antamisen aikana
 - infektion mahdollisuus on suljettava pois ennen immunosuppressorihoitoa aloittamista
 - kaikkien potilaiden on osallistuttava pitkäaikaiseen seurantaohjelmaan.
- Maininta alueellisen puudutuksen tai selkäydinpuudutuksen tarpeesta
- Ohjeet ennen hoitoa ja sen jälkeen tarvittavasta immunosuppressori-lääkityksestä
- Ohjeet immuunivasteen tutkimisesta lähtötilanteessa sekä 6 ja 12 kuukauden kuluttua hoidosta
- Ohjeet lihakseen annettaviin Glybera-injektioihin liittyvien riskien ehkäisemisestä ja maininta siitä, että injektion kohdistuminen lihakseen on hyvä varmistaa kaikukuvauksella tai elektrofysiologisilla tutkimuksilla
- Yksityiskohtaiset ohjeet injektioiden annoksesta, määrästä ja antopaikasta
- Ohjeet potilaan jälkiseurannasta ja tarkkailusta kuumeen varalta
- Maininta Glyberan käyttöön liittyvästä raskauden välttämisen tarpeesta
- Tiedot potilaille annettavasta koulutusmateriaalista sekä potilaiden tietoista suostumusta koskeva pyyntö, joka liittyy siihen, että potilaat antavat luvan merkitä tietonsa rekisteriin ennen hoidon aloittamista
- Potilaille annettavat ohjeet, joissa on mainittava

- estemenetelmään perustuvan ehkäisyn tarve ja kesto
 - elinten, veren ja solujen luovutuskielto
 - kehoitus jatkaa vähärasvaista ruokavaliota ja välttää alkoholin juomista
 - kehoitus pitää kussakin pakkauksessa oleva potilaskortti aina mukana
 - haittatapahtumien kirjaaminen päiväkirjaan.
- Tautirekisterin yksityiskohdat:
 - Glyberalla hoidettujen potilaiden tietojen merkitseminen on pakollista.
 - Tiedot kaikista potilaista, joita on hoidettu Glyberalla kliinisessä tutkimuksessa, on merkittävät tiedot rekisteriin tutkimuksen päätyttyä.
 - Tiedot on – mikäli mahdollista – merkittävä myös familiaalista lipoproteiinilipaasin puutosta sairastavista potilaista, joita ei ole hoidettu Glyberalla.
 - Potilaalta on saatava tietoinen suostumus ennen hoidon aloittamista.
 - Ohjeet potilaiden tietojen kirjaamisesta rekisteriin (myös niiden potilaiden tiedot, joita ei ole hoidettu Glyberalla).
- 3) Glyberalla hoidetuille potilaille tarkoitettu perehdytysmateriaali, joka sisältää seuraavat keskeiset turvallisuuteen liittyvät ohjeet:
- tiedot Glybera-hoitoon liittyvistä menettelyistä
 - tiedot hoidon jälkeen seurattavista merkeistä ja oireista, kuten
 - tehon vähenemiseen/häviämiseen viittaavat merkit ja oireet
 - haittatapahtumapäiväkirjan käyttö ja ohjeet siitä, mitä tietoja siihen tulee kirjata
 - tiedot Glybera-hoidon pitkäaikaisen seurannan tarpeesta ja tautirekisteristä
 - tiedot raskauden välttämisen tarpeesta
 - ohjeet estemenetelmään perustuvan ehkäisyn käytön tarpeesta ja kestosta
 - maininta elinten, veren ja solujen luovutuskiellosta
 - kehoitus jatkaa vähärasvaista ruokavaliota ja välttää alkoholin juomista
 - kehoitus pitää kussakin pakkauksessa oleva potilaskortti aina mukana.

Myyntiluvan haltijan on toimitettava jokaisessa lääkepakkauksessa myös potilaskortti, jonka teksti on liitteessä III.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
<p>Myyntiluvan haltijan on kehitettävä seurantaohjelma/tautirekisteri tietojen keräämiseksi sairauden epidemiologiasta sekä demografiaa, turvallisuutta ja tehokkuutta koskevista tuloksista, joita familiaalista lipoproteiinilipaasin puutosta sairastavien potilaiden hoitamisesta Glyberalla on saatu.</p> <p>Rekisteri on toteutettava hyväksytyn suunnitelman mukaisesti.</p> <p>Kliinisissä tutkimuksissa (CT-AMT-010-01, CT-AMT 011-01, CT-AMT 011-02) mukana olleita potilaita on seurattava LPLD-tautirekisterin avulla.</p> <p>Kaikkien Glyberalla hoidettujen potilaiden tiedot on merkittävä rekisteriin. Tietokannan rikastamiseksi on lisäksi kerättävä järjestelmällisesti</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) tietoa lääkkeen tehosta esimerkiksi biokemiallisten merkkiaineiden avulla osana tavanomaista käytäntöä sekä tietoa haimatulehduksen yleisyydestä ja vakavuudesta 2) tietoa turvallisuudesta, mukaan luettuina immunogeenisuus Glyberan ja lipoproteiinilipaasin osalta 3) tietoa ruokapäiväkirjoista sekä potilaiden elämänlaadusta. <p>Lipoproteiinilipaasin puutoksen diagnoosi tulee varmistaa geenitestillä. Kutakin hoidettua potilasta suositellaan seurattavan 15 vuoden ajan.</p>	<p>Ennen valmisteen myynnin aloittamisessa kussakin maassa</p> <p>PSUR / vuotuinen uudelleen-arviointi</p>
<p>Aterianjälkeisen kylomikromiaineenvaihdunnan arviointi vähintään 12 potilaalla ennen hoitoa ja kuin Glybera-hoidosta on kulunut 12 ja 24 kuukautta; nämä potilaat on valittava CT-AMT.011.02- tutkimuksessa olevien potilaiden lisäksi. Toisessa tutkimuksessa on oltava kahdeksan tervettä koehenkilöä.</p> <p>Immuunivasteen arviointi lähtötilanteessa sekä 6 ja 12 kuukauden kuluttua vähintään 12:lla hiljattain hoidetulla potilaalla.</p> <p>Tutkimukset on toteutettava hyväksytyn suunnitelman mukaisesti.</p> <p>Tutkimuksiin otetaan vähintään neljä tutkimushenkilöä vuodessa kesäkuusta 2015 lähtien.</p> <p>Tutkimuksen tulokset arvioidaan vuosittain.</p>	<p>31 Joulukuu 2022</p>

<p>Kaikkien tutkimukseen CT-AMT-011-01 osallistuneiden potilaiden immuunivasteet on arvioitava uudelleen käyttämällä validoitua määrittymenettelmää.</p> <p>Tutkimuksessa käytettävästä määrittymenettelmästä on sovittava erikseen.</p>	<p>PSUR / vuotuinen uudelleen-arviointi</p>
--	---

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

Sininen ruutu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glybera injektioneste, liuos, 3×10^{12} genomikopiota/ml
Alipogeenitiparvoveekki

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi injektiopullo sisältää 1 ml liuosta, jossa on 3×10^{12} genomikopiota alipogeenitiparvoveekkia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kaliumkloridi
Kaliumdivetyfosfaatti
Natriumkloridi
Dinatriumfosfaatti
Sakkaroosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioliuos
Potilaskohtainen pakkaus, jossa kyseiselle potilaalle riittävä määrä injektiopulloja
Nestettä imevä paperi

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI

Lihakseen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika ruiskuissa: 8 tuntia

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta injektio pullo pakastettuna (-25 °C – -15 °C). Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää muuntogeenisiä organismeja.

Käyttämätön lääke on hävitettävä muuntogeenisiä organismeja koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/12/791/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KIRKKAAN SINETÖIDYN MUOVIPAKKAUKSEN ETIKETTI (kahden injektiopullon pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glybera injektioneste, liuos, 3×10^{12} genomikopiota/ml
Alipogeenitiparvoveekki

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

uniQure biopharma B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lihakseen

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Säilytä pakastettuna (-25 °C – -15 °C).

Valmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja.

Pakkauskoko: 2 injektiopulloa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KIRKKAAN SINETÖIDYN MUOVIPAKKAUKSEN ETIKETTI (kolmen injektiopullon pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glybera injektioneste, liuos, 3×10^{12} genomikopiota/ml
Alipogeenitiparvoveekki

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

uniQure biopharma B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lihakseen

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Säilytä pakastettuna (-25 °C – -15 °C).

Valmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja.

Pakkauskoko: 3 injektiopulloa

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Glybera injektioneste, liuos, 3×10^{12} genomikopiota/ml
Alipogeenitiparvoveekki
Lihakseen

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

Säilytä pakastettuna (-25 °C – -15 °C).

Valmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja.

Potilaskortti

Kortin etupuolella olevat tiedot:

Glybera
Potilaskortti

Yksilöllinen eränumero:
Hoitopäivämäärä:
Lääkärin nimi:
Lääkärin puhelinnumero:
Potilaan koodinnumero:

Valmistaja ja lisenssinhaltija:
uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Amsterdam
Alankomaat

Kortin takapuolella olevat tiedot:

Tietoa potilaille: Pidä tämä kortti aina mukanas! Näytä tämä kortti aina terveydenhoidon ammattilaisille (lääkäreille, hoitajille), kun käyt lääkärin vastaanotolla tai jos joudut sairaalahoitoon.

Tietoa terveydenhoidon ammattilaisille: Tämän kortin haltijaa on hoidettu Glyberalla. Se on familiaalisen lipoproteiinilipaasin puutoksen hoitoon tarkoitettu geenihoido-
valmiste, joka sisältää muuntogeenisiä organismeja. Glybera on hyväksytty käytettäväksi vain yhtä hoitokertaa varten, eikä hoitoa tule toistaa. Kun ilmoitat mahdollisista haittavaikutuksista, merkitse ilmoitukseen myös yksilöllinen eränumero, joka on painettu tämän kortin etupuolelle. Tämän kortin haltija ei saa luovuttaa verta, elimiä eikä kudoksia, ja haltijan on käytettävä estomenetelmään perustuvaa ehkäisyä vähintään 12 kuukauden ajan Glybera-hoidon jälkeen.

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Glybera injektioneste, liuos, 3×10^{12} genomikopiota/ml Alipogeenitiparvoveekki

▼Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.
- Olet saanut lääkäritä potilaskortin. Lue se huolellisesti ja noudata annettuja ohjeita.
- Näytä kortti aina terveydenhoidon ammattilaisille (lääkäreille, hoitajille), kun käytät lääkärin vastaanotolla tai jos joudut sairaalahoitoon. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Glybera on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin saat Glyberaa
3. Miten Glybera annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Glyberan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Glybera on ja mihin sitä käytetään

Glybera sisältää alipogeenitiparvoveekkiä. Se on geenihoidoivalmiste, joka vaikuttaa tuomalla kehoon geneettisen puutoksen korjaavan geenin. Se kuuluu lipidejä muuntavien lääkeaineiden lääkeryhmään.

Glyberaa käytetään tietyn perimöllisen sairauden, lipoproteiinilipaasin puutoksen (LPLD:n), hoitoon.

Lipoproteiinilipaasi (LPL) on elimistössä luontaisesti esiintyvä entsyymi, joka säätelee tiettyjen rasvojen määrää veressä. Lipoproteiinilipaasin puutosta sairastavilla kyseinen entsyymi puuttuu geenivirheen vuoksi. Tätä sairautta sairastavien henkilöiden vereen kertyy erittäin runsaasti rasvoja (hyperkyломikronemia).

Glybera-hoitoa annetaan aikuispotilaille, joilla on todettu lipoproteiinilipaasin puutos ja joilla on ollut yksi tai useampi haimatulehdus ruokavalion rasvarajoitteista huolimatta. Lipoproteiinilipaasin puutoksen diagnoosi tulee varmistaa geenitesteillä. Glyberaa annetaan sinulle vain, jos veressäsi on havaittavia pitoisuuksia LPL-proteiinia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Glyberaa

Glyberaa ei saa antaa

- jos olet allerginen (yliherkkä) alipogeenitiparvoveekille tai Glyberan jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6 ”Muuta tietoa”)
- jos immuunijärjestelmäsi ei toimi asianmukaisesti
- jos sinulla on suurentunut verenvuotoriski ja/tai jokin lihassairaus
- jos käytät ehkäisytabletteja.

Jos jokin näistä koskee sinua tai olet epävarma asiasta, ota yhteyttä lääkäriin, ennen kuin sinulle annetaan Glyberaa.

Varoitukset ja varotoimet

- On tärkeää, että ymmärrät hoitoon liittyvät hyödyt ja riskit täysin. Lääkäri selvittää ne sinulle perusteellisesti.
- Jos sinulla on jokin aktiivinen infektio, on tärkeää kertoa asiasta lääkäriin, ennen kuin otat immuunijärjestelmän toimintaa lamaavia lääkkeitä (immunosuppressoreita) ja ennen kuin Glybera-hoito annetaan. Katso myös kohta 3 ”Miten Glybera annetaan”.
- Glybera on geenihoidovalmiste. Se sisältää muuntogeenisiä organismeja. Glybera-hoidon jälkeen ei saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia eikä soluja, jotta lääketäsi sisältävät solut eivät leviäisi muihin.
- Kerro lääkäriin, jos sinulla on diabetes.
- Sinun tulee edelleen noudattaa vähärasvaista, alkoholitonta ruokavaliota. Lipoproteiinilipaasin puutosta sairastavia kehoitetaan noudattamaan tarkkaa ruokavaliota sekä ennen Glybera-hoitoa että sen jälkeen. Normaalien ravintorasvojen käytön on oltava vähäistä, eikä alkoholia saa juoda.

Seurantakokeet

Sinulta otetaan verikoetta varten pieni määrä verta 6 ja 12 kuukauden kuluttua hoidosta. Verikokeella mitataan, miten immuunijärjestelmäsi (kehon puolustusjärjestelmä) reagoi Glybera-hoitoon.

Lapset ja nuoret

Glyberaa ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Glybera

Kerro lääkäriin tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Kerro lääkäriin etenkin seuraavien valmisteiden käytöstä **ennen** kuin saat Glyberaa:

- Veren hyytymiseen vaikuttavat lääkkeet, kuten asetyylisalisyylihappo (esimerkiksi aspiriini), jota käytetään monissa särky- ja kuumelääkkeissä, sekä veren hyytymisen ehkäisyyn käytettävät lääkkeet, kuten varfariini ja hepariini. Näitä lääkkeitä ei saa käyttää jalkoihin annettavia pistoksia edeltävän viikon aikana eikä pistosten antamista seuraavan päivän aikana. Näiden lääkkeiden käyttö ennen Glyberan antamista tai sen yhteydessä voi aiheuttaa tarpeetonta mustelmanmuodostusta tai verenvuotoa pistoskohdista.
- Ehkäisytabletit (katso kohta 2 ”Glyberaa ei saa antaa”).

Glybera alkoholin kanssa

Lipoproteiinilipaasin puutosta sairastavia kehoitetaan noudattamaan tarkkaa ruokavaliota sekä ennen Glybera- hoitoa että sen jälkeen, eikä heidän tule juoda alkoholia.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriin tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Glyberaa ei yleensä suositella käytettäväksi raskauden aikana. Glyberan käytöstä raskauden aikana on hyvin vähän tietoa.

- Keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista. Lääkäri vertaa Glybera-hoidosta sinulle koituvia hyötyjä riskeihin, joita hoidon antaminen raskausaikana saattaa aiheuttaa lapselle.
- Käytä sopivaa estemenetelmään perustuvaa ehkäisyä, esimerkiksi kondomeja, hoidon aikana, ettet tule raskaaksi sen aikana, ja vähintään 12 kuukauden ajan hoidon jälkeen. Älä käytä ehkäisytabletteja, sillä ne voivat pahentaa sairauttasi. Kondomien käytöllä minimoidaan Glyberan kulkeutuminen sinusta kumppaniisi tai hänestä eteenpäin.
- Jos tulet raskaaksi hoidon aikana, kerro siitä lääkäriin.

Ei tiedetä, erittykö Glybera rintamaitoon. Imettämistä ei suositella Glybera-hoidon aikana.

Miespotilaiden on käytettävä kondomia vähintään 12 kuukauden ajan Glybera-pistosten jälkeen. Kondomien käyttö vähentää Glyberan siirtymistä kumppanin elimistöön.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Huimausta on havaittu esiintyvän yleisesti Glyberan antamisen jälkeen. Ota tämä huomioon, kun ajat tai käytät koneita. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Tärkeää tietoa Glyberan sisältämistä aineista

Glybera sisältää natriumia ja kaliumia. Saamaasi natrium- ja kaliummäärään vaikuttaa se, montako pistosta sinulle annetaan (lääkäri laskee pistosmäärän painosi perusteella).

Ota tämä huomioon, jos sinulla on ruokavalion natriumrajoitus.

Tämä lääke sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) 27–60 injektiokohtaa käsittävää antokertaa kohti, eli se on periaatteessa kaliumiton.

3. Miten Glybera annetaan

Glybera-hoitoa valvoo lääkäri, joka on erikoistunut tätä sairautta sairastavien potilaiden hoitoon. Hoidon antaa asianmukaisen pätevyyden ja koulutuksen saanut lääkäri tai hoitaja.

Glybera annetaan yhden hoitokerran aikana sairaalassa. Hoitokerran aikana eri puolelle reisien ja säärien lihaksia annetaan useita pistoksia (27–60 pistosta). Tarvitsemasi annos määräytyy painosi perusteella. Annoksen laskee lääkäri.

Koska sinulle annetaan Glybera-hoitokerran aikana hyvin monta pistosta, saat ennen Glybera-pistoksia joko selkään annettavan laajan puudutuksen (joka vaikuttaa vain jalkoihin) tai pienemmälle alueelle rajoittuvan puudutuksen. Lääkäri kertoo sinulle puudutuksesta ja sen antotavasta.

Glyberan antamisen jälkeen jalat saattavat näyttää kellertäviltä. Tämä lievä värjäytyminen johtuu jodista, jolla jalkojen iho puhdistetaan (desinfioidaan) ennen lääkkeen antamista. Väri lähtee nopeasti pois. Hoidon jälkeen jäät sairaalaan muutamaksi tunniksi tai yön yli lääkkeen tai puudutuksen mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Glyberaa annetaan sinulle vain yhtenä hoitokertana. Glyberan antamista uudelleen ensimmäisen hoitokerran jälkeen ei suositella.

On tärkeää, että elimistöä puolustava immuunijärjestelmä ei ole aktiivinen, kun saat Glyberaa ensimmäistä kertaa. Siksi lääkäri määrää immuunijärjestelmän toiminnan lamaaniseksi ns. immunosuppressorilääkkeitä, joiden käyttö aloitetaan kolme päivää ennen Glybera-pistosten antoa ja joiden käyttöä jatketaan vielä 12 viikon ajan sen jälkeen. Tällaisia immuunijärjestelmää lamaavia lääkkeitä ovat esimerkiksi siklosporiini ja mykofenolaattimofetiili. Lisäksi sinulle voidaan antaa metyyliprednisolonia puoli tuntia ennen Glyberan antamista. On tärkeää, että otat nämä lääkkeet lääkärin ohjeiden mukaan. Älä lopeta niiden käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Pyydä lääkäriltä lisätietoa sinulle annettavista immunosuppressorilääkkeistä.

Jos sinulle annetaan enemmän Glyberaa kuin pitäisi

Koska lääkkeen antaa lääkäri, on epätodennäköistä, että saisit sitä liikaa. Kahden annoksen antaminen samaan kohtaan vahingossa voi aiheuttaa voimakkaampia paikallisreaktioita kuten mustelmanmuodostusta ja aristusta.

Lääkäri hoitaa tilanteen asianmukaisesti.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset (useammalla kuin yhdellä kymmenestä)

- toisen tai molempien jalkojen kipu (raajakipu)
- ruumiinlämmön nouseminen
- väsymys
- päänsärky
- pistoksista johtuvat mustelmat reisien ja säärien lihaksissa; ne kuitenkin häviävät pian
- lihasentsyymi kreatiinikinaasin suurentunut pitoisuus veressä.

Yleiset (yhdellä kymmenestä)

- vatsakipu
- pahoinvointi
- ummetus
- vilunväristykset
- kuume
-
- lihaskipu ja nivelten kolotus, kipu ja jäykkyys
-
- hengitysvaikeudet, rintakipu hengityksen yhteydessä ja sydämentykytykset; tämä saattaa johtua keuhkoveritulpasta
- polte
- korkea verenpaine
- tunne, että iholla tai sen alla ryömii hyönteisiä
- nesteen kertyminen elimistöön
- heikentynyt ruokahalu
- heitehuimaus
- ihottuma
- lihaskouristukset
- pyörtymisen tunne
- karvankasvu
- epä mukava tuntemus, turvotus, ihottuma ja kipu pistokohdassa.

Immuunijärjestelmää lamaavien lääkkeiden haittavaikutukset

Saat Glyberan lisäksi myös immuunijärjestelmän toimintaa lamaavia lääkkeitä, ns. immunosuppressoreja (ks. kohta 3 ”Miten Glybera annetaan”). On tärkeää, että kysyt lääkäriltä näiden lääkkeiden haittavaikutuksista. Lääkäri antaa sinulle kyseisten immunosuppressorilääkkeiden pakkausselosteet (jotka muistuttavat tätä pakkausselostetta). Älä lopeta niiden käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Glyberan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Injektiopullot on säilytettävä ja kuljetettava pakastettuna (-25 °C – -15 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Sulatettu valmiste on käytettävä välittömästi. Jos injektiopulloja ei käytetä välittömästi sulattamisen jälkeen, niitä on säilytettävä jääkaapissa 2 °C–8 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna enintään 8 tunnin ajan.

Jos lääkevalmistetta ei säilytetä jääkaapissa, sitä voidaan säilyttää ruiskuissa enintään 25 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna enintään kahdeksan tunnin ajan.

Tämä lääke sisältää muuntogeenisia organismeja, ja se tulee hävittää tällaisia lääkkeitä koskevien paikallisten määräysten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Glybera sisältää

Vaikuttava aine on alipogeenitiparvoveekki.

Yhdestä injektiopullosta alipogeenitiparvoveekkiä voidaan vetää 1 ml liuosta, jossa on 3×10^{12} genomikopiota.

Yhdessä potilaskohtaisessa pakkauksessa on niin monta injektiopulloa, että siitä voidaan antaa potilaille 1×10^{12} LPL^{S447X}-genomikopiota/kg.

Muut aineet ovat dinatriumfosfaatti, kaliumkloridi, kaliumdivetyfosfaatti, natriumkloridi, sakkaroosi ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Glybera on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön injektioneeste, liuos. Se on pakattu kirkkaaseen lasiseen injektiopulloon, jossa on silikonoitu injektiotulppa ja repäisysinetti.

Kussakin läpinäkyvässä, sinetöidyssä, muotoon valmistetussa muovipakkauksessa on joko kaksi tai kolme injektiopulloa ja nestettä imevä paperi. Muovipakkauksien määrä potilaskohtaisessa pakkauksessa vaihtelee potilaan painon mukaan.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi SA/NV

Tél/Tel: +32 2 788 42 00

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: ++36-1-429 1060

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

United Kingdom

Chiesi Ltd
Tel: + 44 0161 4885555

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perusteilla. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän

pakkausselosteen.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Glybera-hoitoa saa määrätä vain lääkäri, jolla on kokemusta lipoproteiinilipaasin puutosta sairastavien potilaiden hoidosta ja geenihoidon antamisesta, ja hoidosta on keskusteltava potilaan kanssa perusteellisesti. Glyberan antamisen aikana on aina oltava valmius asianmukaiseen lääkäriinhoitoon ja valvontaan siltä varalta, että sen antamisen jälkeen ilmenee anafylaktinen reaktio.

Annostus

Glybera-valmisteen kokonaisenimmäisannos on 1×10^{12} genomikopiota/kg.

Glybera on hyväksytty käytettäväksi vain yhtä hoitokertaa varten. Glyberan toistuvasta antamisesta ei ole tietoja, joten Glybera-hoitoa ei saa uusia.

Glybera annetaan kertaluonteisena injektiosarjana jalkojen lihaksiin. Kuhunkin injektiokohtaan annettava annos on $1,5 \times 10^{12}$ genomikopiota eli 0,5 ml injektioestettä (liuos). Kutakin injektiokohtaa varten käytetään yksi 1 ml:n ruisku, jossa on selvät tilavuusmerkinnät 0,5 ml:n välein. Yksittäiseen injektiokohtaan ei saa antaa yli 0,5 ml:n injektiota. Kutakin ruiskua saa käyttää vain kerran.

Hoitoa on seurattava mittaamalla neutralisoivat vasta-aineet ja T-solujen vaste AAV1-virusta vastaan sekä LPL^{S447X}:n ja T-solujen vaste lähtötilanteessa sekä 6 ja 12 kuukauden kuluttua hoidon jälkeen.

Glyberaa saa käyttää ainoastaan silloin, jos lipoproteiinilipaasin puutos -diagnoosi on varmistettu asianmukaisella geenitestillä.

Injektioipullojen määrä lasketaan määrittämällä potilaan paino, joka pyöristetään lähimpään kokonaiseen kilogrammaan. Paino jaetaan luvulla 3 ja pyöristetään ylöspäin seuraavaan kokonaislukuun. Tulokseksi saatava luku osoittaa tarvittavien injektioipullojen määrän.

Injektiokohtien ja ruiskujen määrä lasketaan määrittämällä potilaan paino, joka pyöristetään lähimpään kokonaiseen kilogrammaan. Paino jaetaan luvulla 3, saatu tulos – pyöristämättä sitä – kerrotaan luvulla 2, ja näin saatava tulos pyöristetään ylöspäin seuraavaan kokonaislukuun. Tulokseksi saatava luku osoittaa injektiokohtien määrän ja ruiskujen (kussakin 0,5 ml valmistetta) kokonais määrän, jotka tarvitaan 0,5 ml:n antoon kuhunkin injektiokohtaan.

Jäljempänä olevassa taulukossa on esimerkkejä tyypillisistä annostuksista, jotka on laskettu potilaan painon perusteella:

Paino (kg)	Injektioipullojen määrä (1 ml)	1 ml:n ruiskujen määrä (kussakin 0,5 ml valmistetta)	Injektiokohtien määrä
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

Immunosuppressiivista lääkitystä on käytettävä kolmen päivän ajan ennen Glybera-valmisteen antamista ja 12 viikon ajan valmisteen antamisen jälkeen. Suositeltava hoito on siklosporiini (3 mg/kg/vrk) ja mykofenolaattimofetiili (2 x 1 g/vrk).

Puoli tuntia ennen Glybera-injektioita on annettava myös 1 mg/kg metyyliiprednisolonia boluksena laskimoon.

Pediatriset potilaat

Glyberan turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Glyberan käytöstä iäkkäillä potilailla on rajallisesti kokemusta. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Immunosuppressorien annosta voi olla tarpeen muuttaa.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Glyberan käytöstä munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on rajallisesti kokemusta.

Glyberan annosta ei ole tarpeen muuttaa.

Antotapa

Injektiona lihakseen. Potilaalle annetaan useita 0,5 ml:n suuruisia injektioita (yksi injektio yhdellä ruiskulla)

reisien ja säärien lihaksiin aseptisissä olosuhteissa (esimerkiksi jodia käyttäen).

Injektioiden määrän vuoksi potilaalle on hyvä antaa selkäydinpuudutus tai alueellinen puudutus ennen injektioiden antamista lihakseen. Jos jommankumman puudutuksen käyttö on vasta-aiheista, suositellaan syvää nukutusta.

Glyberaa ei saa missään tapauksessa antaa suonensisäisesti.

Injektion kohdistuminen lihakseen on hyvä varmistaa kaikukuvauksella tai elektrofysiologisilla tutkimuksilla.

Valmistelu-, käsittely- ja hävittämisohjeet

Noudata muuntogeenisiä organismeja sisältävien lääkevalmisteiden käsittelyä ja hävittämistä koskevia paikallisia bioturvallisuusohjeita.

Työtasot ja materiaalit, jotka ovat saattaneet joutua kosketuksiin Glybera-valmisteen kanssa, tulee dekontaminoida asianmukaisilla viruksia tuhoavilla desinfiointiaineilla, jotka tehoavat vaipattomiin viruksiin (esim. hypokloriitti ja klooria vapauttavat aineet). Desinfiointiaineen on annettava vaikuttaa vähintään 10 minuutin ajan.

Glyberan valmisteleminen antamista varten

Kun annettava Glybera-annos on laskettu (katso annostusta koskeva kohta), asianmukainen määrä yhtä käyttökertaa varten tarkoitettuja injektiopulloja otetaan pakastimesta huoneenlämpöön (15–25 °C) sulamaan noin

30–45 minuuttia ennen ruiskujen täyttämistä.

Sulatuksen jälkeen kukin injektiopullo on käännettävä varovasti kahteen kertaan ylösalaisin, jotta valmiste sekoittuu tasaiseksi. Injektiopullot on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja

värivirheiden varalta. Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opalisoivaa ja väritöntä, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Vain kirkkaita ja värittömiä liuoksia, joissa ei ole minkäänlaisia hiukkasia, saa käyttää. Jos injektiopullo näyttää vahingoittuneelta, injektoruiskuja ei tule valmistaa, vaan injektion antaminen tulee siirtää toiselle, erikseen sovittavalle päivälle. Asiasta on ilmoitettava välittömästi myyntiluvan haltijalle.

Glybera toimitetaan potilaskohtaisissa pakkauksissa, joten kussakin pakkauksessa on kyseisen potilaan painon mukaan laskettu, täsmälleen oikea määrä injektiopulloja.

Sulatetuista injektiopulloista vedetään valmistetta laskettuun määrään ruiskuja. Ruiskut etiketöidään, asetetaan valolta suojaavaan kuljetusastiaan ja viedään siinä huoneeseen, jossa injektiot annetaan potilaalle lihakseen.

Jotta tulpan hiukkasia ei kahden vetokerran vuoksi injisoida kudoksiin, valmiste on vedettävä injektiopullosta yhdellä neulalla (joka jätetään tulpan sisään) ja kussakin ruiskussa on käytettävä erillistä neulaa.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa