

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Glybera 3×10^{12} einingar í erfðamengi/ml stungulyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Alipogene tiparvovec inniheldur fitupróteínkljúf (LPL) úr mönnum, genaafbrigði LPL^{S447X} í genaferju. Genافرjan er samsett úr próteínhjúp úr eitlatengdri veiru af sermigerð 1 (AAV1), Cytomegalovirus (CMV)-stýrlinum, eftirumritunar-stjórnþætti lifrabólguveiru úr skógarmúrmeldýri og AAV2-afleiddum umsnúnum (inverted) endaröðum. Alipogene tiparvovec er framleitt með því að nota skordýrafrumur og bakúlóveiru-samskeytingu.

2.2 Innihaldslýsing

Hvert hettuglas af alipogene tiparvovec inniheldur 1 útdrægan ml af lausn, sem inniheldur 3×10^{12} einingar í erfðamengi (gc).

Inngjafarpakki fyrir hvern sjúkling inniheldur nóg af hettuglösnum fyrir skammtagjöfina 1×10^{12} LPL^{S447X} gc/kg af líkamsþyngd.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Þetta lyf inniheldur á bilinu 47,5 mg natríum í hverjum inngjafarskammti gefnum á 27 stungustöðum upp í 105,6 mg af natríum í hverjum inngjafarskammti gefnum á 60 stungustöðum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær til örlítið skolleit, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Glybera er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum greindum með ættgengan skort á fitupróteínkljúfi (e. lipoprotein lipase deficiency eða LPLD) sem hafa einnig fengið alvarlegt eða fleiri en eitt brisbólgukast þrátt fyrir takmarkanir á fitu í mataræði. Sjúkdómsgreiningin LPLD fæst einungis með erfðarannsókn. Lyfið er aðeins ætlað til notkunar hjá sjúklingum með greinanlegt magn LPL-prótína (sjá kafla 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aðeins skal nota Glybera þegar greining LPLD hefur verið staðfest með viðunandi genaprófi (sjá kafla 5.1).

Læknir með sérfræðipækkingu í meðferð LPLD-sjúklinga og gjöf genameðferðarlyfja verður að ávísa

lyfinu og hafa eftirlit með gjöf þess í fullu samráði við sjúkling. Við lyfjagjöf Glybera þarf viðeigandi lækni meðferð og eftirlit alltaf að vera til reiðu ef bráðaofnæmisviðbrögð skyldu koma fram í kjölfar lyfjagjafar.

Skammtar

Hámarksskammtur af Glybera til inngjafar er 1×10^{12} gc/kg af líkamsþyngd.

Glybera er aðeins heimilað til notkunar einu sinni. Engin gögn liggja fyrir um endurgjöf Glybera; því skal ekki gefa Glybera oftari en einu sinni.

Glybera er gefið einu sinni á marga stungustaði í fótleggjavöðva. Skammtur á hvern stungustað er $1,5 \times 10^{12}$ gc, eða 0,5 ml af stungulyfi, lausn. Nota verður eina 1 ml sprautu með skýrum kvarðastrikum fyrir 0,5 ml af lyfi á hvern stungustað. Ekki má gefa stærri skammt en 0,5 ml á hvern stungustað. Ekki má nota sprautur oftari en einu sinni.

Eftirlit skal haft með meðferðinni með því að mæla hlutleysandi mótefni og T-frumusvörun gagnvart AAV1 og LPL^{S447X} og T-frumusvörun við grunnviðmið og auk þess á 6 og 12 mánaða fresti eftir meðferð.

Til þess að reikna út fjölda hettuglasa er þyngd sjúklings ákvörðuð og námunduð að næsta heila kg. Deila skal þyngd sjúklings með 3 og námundað að næstu heilu tölu. Það er sá fjöldi hettuglasa sem þarf að hafa til reiðu.

Til að reikna fjölda af stungustöðum og sprautum er þyngd sjúklings námunduð að næsta heila kg. Deila skal þyngd sjúklingsins með 3 og, án þess að námunda töluna, skal því næst margfalda töluna sem þannig fæst með 2 og námunda hana upp að næstu heilu tölu fyrir ofan. Þetta gefur fjöldann af stungustöðum og heildarfjöldann af sprautum (hver fyllt með 0,5 ml) sem þarf fyrir meðferð sjúklingsins.

Dæmi um eðlilega skammta miðað við líkamsþyngd sjúklinga eru í töflunni að neðan:

Líkamsþyngd (kg)	Fjöldi hettuglasa (1 ml)	Fjöldi 1 ml sprautna (hver fyllt með 0,5 ml)	Fjöldi stungustaða
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

Veita skal ónæmisbælandi meðferð allt frá því þremur dögum áður og í 12 vikur eftir að Glybera er gefið: Mælt er með cíklósporíni (3 mg/kg/dag) og mýkófénólat mofetíli (2 x 1 g/dag). Auk þess skal gefa stakan 1 mg/kg skammt af metýlprednisólóni í bláæð hálf tíma fyrir inndælingu Glybera (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Glybera hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Reynsla af notkun Glybera hjá öldruðum einstaklingum er takmörkuð. Ekki þarf að breyta skömmtum af Glybera hjá öldruðum sjúklingum.

Hugsanlega þarf að aðlaga skammt af ónæmisbælandi lyfi.

Skert nýrnastarfsemi eða lifrarástarfsemi

Takmörkuð reynsla er af notkun Glybera hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarástarfsemi. Ekki er þörf á að breyta skömmtum af Glybera.

Lyfjagjöf

Við inndælingu í vöðva fær sjúklingur margar 0,5 ml inndælingar (eina inndælingu með hverri sprautu) á mismunandi stöðum í vöðva í efri og neðri hluta fótleggja, við smitgáttaðar aðstæður með notkun jöðs.

Ráðlegt þykir að nota mænudeyfingu eða leiðsludeyfingu fyrir inngjöf í vöðva þar sem stungustaðir eru mjög margir. Ef frábending er fyrir slíkri deyfingu er mælt með djúpri sefjun í staðinn.

Ekki má undir neinum kringumstæðum gefa Glybera í æð (sjá kafla 4.4).

Til að tryggja inngjöf í vöðva er mælt með að nota ómtæki eða raflífeðlisfræðibúnað til leiðbeiningar.

Sjá leiðbeiningar um notkun, meðhöndlun og förgun í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna Glybera sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Ónæmisbæling
- Sjúklingar sem eru í aukinni hættu á blæðingum (til dæmis vegna blóðflagnafæðar) og með vöðvakvilla (svo sem vöðvabólgu) mega ekki gangast undir meðferð vegna þess mikla fjölda inndælinga í vöðva sem til þarf.
- Ekki má nota blóðflöguhemjandi lyf eða önnur segavarnarlyf samhliða Glybera þegar inndæling fer fram og í a.m.k. eina viku fyrir inndælingu og einn dag eftir inndælingu.
- Notkun á getnaðarvarnartöflum (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur. Fylgja skal staðbundnum reglum um líföryggi varðandi slík lyf (sjá kafla 6.6).

Glybera skal aðeins gefa sjúklingum með LPL prótínmassa sem nemur minnst 5% af því sem eðlilegt er. Ákvarða skal LPL prótínmassa með ELISA prófi eða áþekktum aðferðum. Mæla skal LPL prótínmassa í blóðsýni úr sjúklingi og bera saman við samanburðarsýni úr heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Mataræði

Meðferð með Glybera útilokar ekki bráð brisbólguköst. Sjúklingum er ráðlagt að halda áfram að fylgja fituskertu mataræði og að neyta ekki áfengis.

Sjúklingar með sykursýki

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sykursjúka. Sykursýki er algeng hjá sjúklingum sem eru með svæsnustu einkenni LPLD. Læknirinn skal íhuga vandlega hvort unnt sé að veita sykursýkissjúklingum, sem eru með LPLD, meðferð.

Ónæmisbælandi lyf (sjá kafla 5.2)

Rétt fyrir upphaf ónæmisbælandi meðferðar og fyrir inngjöf með Glybera þarf að ganga úr skugga um að sjúklingur sé ekki með neina virka sýkingu og ef svo er þarf að fresta inngjöf með Glybera þar til

sjúklingur hefur náð sér.

Segarek

Skortur á fitupróteínkljúfi (LPLD) gerir blóðið seigfljótandi (hyperviscosity) og eykur storkuvirkni. Mænudeyting og margar sprautuinnjafir í vöðva auka hugsanlega hættu á (segamyndun) segareki bæði við inngjöf og fljótlega eftir inngjöf á Glybera. Mælt er með að meta áhættu fyrir hvern sjúkling áður en meðferð með Glybera er ráðlögð. Fylgja skal gildandi þarlendum eða alþjóðlegum reglum um forvarnir (sjá einnig kafla 4.5).

Gjöf á líkamsvef og frumum

Sjúklingar sem gangast undir meðferð eiga ekki að gefa blóð, líffæri, líkamsvef eða frumur til ígræðslu. Þessar upplýsingar er einnig að finna á öryggiskorti sjúklings sem fylgir Glybera.

Kreatínínasi í sermi

Borið getur á hækkaðri virkni kreatínínasa í sermi hjá þeim sem fá Glybera sem kemur fram um það bil tveimur vikum eftir gjöf, nær hámarki eftir um 8 vikur og nær grunnviðmiðinu aftur í 26. viku. Einn sjúklingur fékk vöðvarauðamigu í tengslum við hækkaða virkni kreatínínasa í sermi.

Sýni tekin úr vöðvum allt að 52 vikum eftir gjöf á Glybera sýna íferð eitilfruma og gleypifruma. Langtímaáhrif þessara frumuíferða eru óþekkt.

Natríum- og kalíuminnihald

Þetta lyf inniheldur á bilinu 47,5 mg natríum í hverjum inngjafarskammti gefnum á 27 stungustöðum upp í 105,6 mg af natríum í hverjum inngjafarskammti gefnum á 60 stungustöðum. Sjúklingar sem eru á sérstöku mataræði hvað varðar natríum skulu hafa þetta í huga. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum inngjafarskammti gefnum á 27-60 stungustöðum, þ.e. telst kalíumsnautt.

4.5. Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum fyrir utan forklínískar og klínískar rannsóknir á mýkófenólatmófetíli og cýklósporín.

Ekki skal nota neins konar blóðflöguhemjandi eða önnur segavarnarlyf samhliða Glybera þegar það er gefið inn. Leiðrétta skal blæðingarþætti áður en Glybera er gefið inn. Hætta verður inntöku blóðflöguhemjandi lyfja og annarra segavarnarlyfja í minnst eina viku fyrir inngjafir í fætur og að sama skapi minnst einn dag eftir inngjafir (sjá kafla 4.3).

Getnaðarvarnarlyf til inntöku eru frábending hjá sjúklingum með LPLD (sjá kafla 4.3) þar sem þau geta valdið versnun undirliggjandi sjúkdóms.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota áreiðanlegar hindrandi (barrier) getnaðarvarnir í samræmi við leiðbeiningar við notkun ónæmisbælandi lyfja í a.m.k. 12 mánuði frá upphafi meðferðar (9 mánuðir í kjölfar þess að hætt er að nota ónæmisbælandi lyf). Því er mælt með notkun hindrandi getnaðarvarna í minnst 12 mánuði eftir að Glybera er gefið inn.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku eru frábending hjá sjúklingum með LPLD (sjá kafla 4.3) þar sem þau geta valdið versnun undirliggjandi sjúkdóms.

Karlkyns sjúklingum, að meðtöldum þeim sem gengist hafa undir sáðrásarúrnám, er ráðlagt að nota hindrandi getnaðarvarnir í minnst 12 mánuði eftir að Glybera er gefið inn.

Meðganga

Mjög takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun Glybera á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa á meðgöngu eða fósturvísi-/fósturþroska (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Glybera á meðgöngu nema ef kostir meðferðar veða þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort Glybera skilst út í brjóstamjólki manna. Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Glybera svo lengi sem brjóstgjöf heldur áfram.

Frjósemi

Engin klínísk gögn liggja fyrir um áhrif Glybera á frjósemi. Áhrif á frjósemi karl- og kvendýra hafa ekki verið metin í dýrarannsóknum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Glybera hefur minniháttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla, en sundl er algengt eftir gjöf Glybera (sjá kafla 4.8). Sjúklingum sem finna fyrir sundli er ráðlagt að forðast akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Algengasta aukaverkunin er sársauki í útlím hjá um þriðjungum sjúklinga. Einn sjúklingur greindist með lungnasegarek 7 vikum eftir meðferð. Vegna fárra tilfella og lítils sjúklingahóps þá gefa aukaverkanir og alvarlegar aukaverkanir, sem tilkynnt var um, ekki fullkomna mynd af eðli og tíðni þessara atvika.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp hér að neðan, samkvæmt MedDRA-kerfinu, eftir líkamskerfi og tíðni. Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sviði, sundl, nálardofi, yfirlíðstilfinning
Æðar		Háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði við áreynslu, lungnasegi
Meltingarfæri		Kviðverkur, ógleði, hægðatregða
Húð og undirhúð		Afbrigðilegur hárvöxtur, handa- og fótaheilkenni með roða og skyntruflunum, útbrot
Stoðkerfi og stoðvefur	Verkur í útlím	Liðagigt, óþægindi í útlím, vöðvakrampar, vöðvaspenna, stíðleiki í stoðkerfi, vöðvaverkir, sársauki í vöðva, hálsverkur, þyngslatilfinning, bráð vöðvabólga og langvinn vöðvabólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Preyta, ofhiti	Hrollur, verkur á stungustað, útlímabjúgur, sótthiti
Rannsóknaniðurstöður	Hækkunir á virkni kreatínkínasa í sermi	

Áverkar og eitranir	Mar	Óþægindi á stungustað, þjúgur á stungustað, kláði á stungustað
---------------------	-----	----------------------------------------------------------------

Ónæmingargeta

Ónæmisviðbrögð komu fram þrátt fyrir notkun ónæmisbælandi lyfja.

Í klínískum rannsóknum með Glybera voru til staðar mótefni gegn prótínhjúp eitlatengdu veirunnar (AAV) fyrir meðferð í 18 af 27 sjúklingum; mótefni gegn AAV komu fram eða jukust eftir inngjöf með Glybera hjá öllum sjúklingum. Ekki er vitað hvort mótefnaviðbrögð skipti máli klínískt (sjá kafla 4.2 um endurgjöf lyfsins).

Ekkert hlutleysingarpróf var notað.

T-frumuviðbrögð gegn AAV komu fram hjá um helmingi einstaklinga, eingöngu eftir meðferð. Engin T-frumuviðbrögð við LPL greindust hjá neinum.

Utan eins tilviks í rannsókn CT-AMT-011-01 þar sem vart varð við hita (39,9°C) sem gekk til baka á einum degi, komu ekki fram neinar alvarlegar aukaverkanir tengdar Glybera eða ónæmisbælingu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Forklínískar rannsóknir með allt að tífalda ráðlagðan skammt (1×10^{13} gc/kg) leiddu ekki í ljós nein neikvæð almenn viðbrögð eða einkenni. Við ofskömmun er mælt með stuðnings- og einkenameðferð samkvæmt mati læknisins.

Ef tveir skammtar eru óvart gefnir á sama stungustað gæti það aukið líkur á staðbundnum aukaverkunum eins og marblettum eða eymslum.

Staðbundinn sársauka og eymsli er hægt að meðhöndla eftir einkennum, til að mynda með staðbundnum verkjalyfjum eða til inntöku.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til temprunar á blóðfitu, önnur lyf til temprunar á blóðfitu, ATC flokkur: C10AX10.

Verkunarháttur

Glybera inniheldur fitupróteínkljúfsgenið (LPL) úr mönnum, genaafbrigði *LPL^{S447X}* í genaferju sem er ætlað að hafa áhrif í vöðva með eitlatengdri veirusmigerð 1 (AAV1). Glybera er sprautað einu sinni í vöðva neðri útlima og vöðvafrumur taka það inn í sig. Þættir í genaferjunni voru valdir til að stuðla að tjáningu *LPL^{S447X}* gensins með því að nota tjáningavirkni frumunnar og vöðvafrumurnar framleiða þannig próteínafurðina af víxlgeninu *LPL^{S447X}* án þess að genaferjan sjálf geti fjölgað sér.

Lyfhrif

Fitupróteínkljúfur (LPL) er lykilensím í „fyrsta skrefinu“ í efnaskiptum fitupróteina eftir fituinntöku með mat. Í klínískum rannsóknum varð vart við skammvinna lækun þríglýseríða í allt að 12 vikur hjá tilteknum sjúklingum. Auk þess gerir Glybera tjáningu LPL próteinsins í þeim vöðva sem sprautað er í mögulega og það endurspeglast í bættum umbrotum fitupróteina (CM) eftir máltíð hjá litlum undirhópi sjúklinga.

Verkun og öryggi

Klínísk verkun og öryggi Glybera voru metin í þremur klínískum inngrípsrannsóknum á AAV1-

LPL^{S447X} hjá einstaklingum með skort á fitupróteínkljúfi.

Á undan tveimur af þessum klínísku rannsóknum var fylgst með sjúklingum til að meta áhrif á þéttni fastandi þrigglýseríða og einkenni og merki skorts á fitupróteínkljúfi hjá þátttakendum á fituskertu mataræði. Erfitt reyndist að viðhalda ströngu fituskertu mataræði.

Stöðluð genagreining (raðgreining) var notuð í klínískum rannsóknum á Glybera. Nota skal viðeigandi CE merkt próf eða fulla genagreiningu til þess að staðfesta sjúkdómsgreininguna.

Klínísk rannsókn CT-AMT-010-01

AAV1-LPL^{S447X} var gefið 8 sjúklingum með skort á fitupróteínkljúfi (LPLD) í 12 vikna, opinni rannsókn á vaxandi skömmtum (1×10^{11} gc til 3×10^{11} gc á hvert kg af líkamsþyngd, sprautað í vöðva). Hvorki komu fram alvarlegar aukaverkanir við notkun lyfsins, né eiturverkanir sem gætu takmarkað skammtastærð. Hjá helmingi þátttakenda komu fram T-frumu viðbrögð við genaferjunni. Samanborið við mælingar fyrir inngjöf kom fram tímabundin og breytileg lækkun á þrigglýseríðmeðalgildum hjá öllum sjúklingum.

Klínísk rannsókn CT-AMT-011-01

Tilgangurinn með þessari opnu rannsókn með stigauknum skömmtum var að meta öryggimynstur og lækkun fastandi þrigglýseríða (TG) í blóðvökva 12 vikum eftir lyfjagjöf hjá 14 LPLD-sjúklingum. Allir sjúklingarnir fengu fitusnauda fæðu meðan á 12 vikna meginrannsóknartímabili stóð. Fyrstu 2 sjúklingarnir sem tóku þátt fengu skammtinn 3×10^{11} gc/kg, næstu 4 sjúklingar fengu skammtinn 3×10^{11} gc/kg ásamt ónæmisbælandi lyfjameðferð (cíklósporín og mýkófénólatmófetil til inntöku, frá deginum eftir inngjöf með Glybera og fram að viku 12) og síðustu 8 sjúklingarnir fengu skammtinn 1×10^{12} gc/kg ásamt ónæmisbælandi lyfjameðferð. T-frumuviðbrögð komu fram í rúmlega helmingi sjúklinga án klínískra eftirkasta. Gögn um þrigglýseríðgildi virðast benda til að 1×10^{12} gc/kg sé besti skammturinn.

Klínísk rannsókn CT-AMT-011-02

Þetta er opin rannsókn á alipogene típarvovec í föstum skammti sem nemur 1×10^{12} gc/kg líkamsþyngdar og er gefinn með einni umferð inndælinga í vöðva. Fimm gjaldgengir þátttakendur tóku þátt í rannsókninni og fengu allir alipogene típarvovec. Þátttakendur fengu einnig daglegan skammt til inntöku sem nam 3 mg/kg/dag af cíklósporíni og 2 g/dag af mýkófénólat mofetili allt frá því þremur dögum fyrir gjöf alipogene típarvovec og út viku 12. Stakur skammtur í bláæð af metýlprednisólóni (1 mg/kg líkamsþyngdar) var gefinn 30 mínútum fyrir gjöf alipogene típarvovec. Einn sjúklingur var greindur með lungnasega 7 vikum eftir meðferð. Tímabundin lækkun þrigglýseríða í allt að 12 vikur kom fram hjá einstaka sjúklingum. Eftir þetta náðu þrigglýseríðgrunnildum á ný. Greinileg bætt umbrot á fitukirni eftir máltíð komu fram hjá 5/5 sjúklingum allt að viku 14 og hjá 3/3 sjúklingum sem fylgst var með allt að viku 52.

Allar inngrípsrannsóknir héldu áfram inn í langtíma eftirlitsrannsóknir. Sjúklingar í CT-AMT-010-01 hafa verið undir eftirliti í allt að 5 ár ($n=6$) frá því meðferð lauk, og þeir sem voru í rannsókn CT-AMT-011-01 í allt að 5 ár ($n=13$) og þeir sem tóku þátt í CT-AMT-011-02 í allt að 1 ár ($n=3$).

Sýni tekin úr vöðvum hálfu ári eftir meðferð sýndu fram á langtíma tjáningu LPL-gensins og að líffræðilega virkt LPL-prótín var til staðar.

Klínísk rannsókn CT-AMT-11-03

Rannsókn CT-AMT-011-03 var samsett afturskyggn og framsýn rannsókn með þátttakendum sem höfðu tekið þátt í rannsóknum CT-AMT-10-01, CT-AMT-11-01 og CT-AMT-11-02.

Á allt að 3 ára eftirfylgnitímabili eftir meðferð dró úr nýgengi alvarleika brisbólgu hjá þeim 12 sjúklingum sem fengið höfðu mörg köst á ævinni.

Klínísk rannsókn CT-AMT-11-05

Frekari eftirfylgni með sjúklingum sem tóku þátt í rannsókn CT-AMT-11-03 (að miðgildinu 5,8 ár eftir notkun Glybera) hefur sýnt fram á fækkun í sjúkrahúsvist um einn dag fyrir hvern sjúkling á ári í

samanburði við tímalengdina áður en notkun hófst.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Glybera hjá öllum undirhópum barna við meðferð skorts á fitupróteínkljúfi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Viðbúið er að Glybera sé brotið niður af innrænu prótíni og DNA-efnasundrunarbraut.

Líffræðileg dreifing sem ekki er klínísk

Eftir inngjöf Glybera í vöðva hjá músum fannst DNA úr genaferjunni tímabundið í blóðrás. Átta dögum eftir inngjöf fannst mikið af DNA röðum úr genaferjunni í vöðvum sem sprautað var í og í nærliggjandi vessaðum. Fyrir utan stungustaðina sjálfa fannst mest af DNA úr genaferjunni í lifur og blóði. Minnst af erfðaeftirbúningi fannst í heila, lungum, hjarta og vöðvum sem ekki var sprautað í. Í kynkirtlum og æxlunarferum fannst DNA úr genaferjunni í litlu magni. Þegar fram liðu stundir hélst magn DNA genaferjunnar hátt í vöðvum sem sprautað var í og náráætluðum en lækkaði stöðugt í öðrum líffærum. Magn DNA genaferjunnar í Glybera mældist í kynkirtlum en var minna en í öðrum líffærum sem ekki var sprautað í.

Samhliða meðferð með ónæmisbælandi lyfjum hafði ekki áhrif á líffræðilega dreifingu, hvorki við lága né háa skammta í músum. Líffræðilegt dreifingarferli var mjög svipað í öðrum prófuðum dýrategundum (köttum og kanínum).

Klínísk lyfjahvörf og brotthvarf

Útskilun var metin í klínísku rannsóknunum með því að safna munnvatni, þvagi og sæði. Í CT-AMT-011-02 var líka safnað saursýnum. Eftir að þátttakendur fengu inngjöf af Glybera fannst mesti styrkur DNA genaferjunnar í blóðvökva með úthreinsun upp á eitt til tvö stig á viku.

DNA úr genaferjunni fannst enn í munnvatni eftir allt að 12 vikur; í þvagi eftir allt að 10 vikur og í sæði eftir allt að 26 vikur. Allir nema tveir sjúklinganna fengu ónæmisbælandi lyf í 12 vikur. Fræðileg hætta er á að samtímis gjöf á ónæmisbælandi lyfjum leiði til þess að DNA úr genaferjunni finnst lengur í sermi og til lengri brotthvarfi í munnvatni, þvagi og sæði.

Mikið af DNA genaferjunni fannst í allt að 12 mánuði eftir inngjöf á Glybera í vöðva fótleggja fyrir utan vöðva sem ekki var sprautað í.

Lyfjahvörf í sérstökum sjúklingahópum t.d. öldruðum/fólki með skerta nýrnastarfsemi o.s.frv.

Glybera er sprautað beint í fyrirætlaðan stoðvef. Starfsemi lifrar og nýrna, fjölbrigði sýtókróms P450 og öldrun eru ekki þættir sem búið er við að hafi áhrif á klínísku verkun eða öryggi Glybera.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Þol við Glybera við inngjöf var gott og engin klínískt markverð merki sáust í öllum dýraránskunum sem fram fóru. Í músum komu fram frumuiferðir og merki um hrörnun og endurmyndun án dreps komu fram við vefjameinafræðilega skoðun eftir klínísku sprautuskammt í vöðva. Þessi áhrif voru skammtaháð en dvínuðu með tímanum. Eins og við var búið mynduðu öll dýr mótefni gegn AAV-prótínhyþunum.

Við inngjöf hjá músum, fjórum vikum fyrir mökun, komu ekki fram nein eituráhrif í móður, fósturi eða þroska. Ekkert af DNA genaferjunnar fannst í fósturum eftir meðferð hjá hvorki karldýrum né kvendýrum fyrir mökun.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki farið fram. Hins vegar hefur engin aukning æxlamyndunar komið fram í rannsóknum á eiturveikunum. Þótt enn sé ekki til neitt algjörlega viðunandi dýralíkan fyrir hugsanlega æxlismyndun benda fyrirbyggjandi eiturefnafræðilegar upplýsingar ekki til þess að ástæða sé til að hafa áhyggjur af æxlismyndun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vatnsfirt tvínatríumfosfat
Kalíumklóríð
Kalíumtvívetnisfosfat
Natríumklóríð
Súkrósi
Vatn til inndælingar

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

18 mánuðir fyrir frosin hettuglös.

Eftir þiðnun verður að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax skal geyma hettuglösin í kæli við 2°C til 8°C og varin fyrir ljósi í að hámarki 8 klukkustundir.

Eftir þiðnun skal ekki frysta lyfið á ný.

Ef lyfið er ekki geymt í kæli má geyma það í sprautum við hámarkshita 25°C og verja gegn ljósi í að hámarki 8 klukkustundir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið hettuglas í frysti -25°C til -15°C.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins, lyfjagjafar eða ísetningar þess

1 ml lausn í 2 ml hettuglasi (gler) með sílíkonhúðuðum klóróbútýl, spraututappa og flettiloki með innsigli.

Hver formótuð, gegnsæ og innsigliuð plastpakkning inniheldur annað hvort 2 eða 3 stök hettuglös með rakadregrí þynnu. Inngjafarpakkinn inniheldur mismunandi fjölda pakkninga miðað við skammtaþörf viðkomandi sjúklings.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um undirbúning og meðhöndlun og förgun

Fylgja skal gildandi reglum um líföryggi við meðhöndlun og förgun lyfja sem innihalda erfðabreyttar lífverur.

Vinnufleti og efni sem hugsanlega hafa komist í snertingu við Glybera verður að afmenga með viðeigandi veirudeyðandi smitsæfingarefnum sem virka á óhjúpaðar veirur (t.d. sem gefa frá sér hýpóklórít og klór) í minnst 10 mínútur.

Undirbúningur á Glybera fyrir inngjöf

Eftir að búið er að reikna út magn Glybera sem gefa á inn (sjá kafla 4.2) skal taka réttan fjölda af einnota hettuglösum úr frysti til að þiðna við stofuhita (15°C til 25°C), um það bil 30-45 mínútum áður en draga á lausnina upp í sprautur.

Eftir þiðnun skal snúa hverju hettuglasi varlega við tvisvar til að tryggja jafna blöndun. Skoða skal hettuglösin og athuga með lit og aðskotaagnir. Tær eða örlítið skolleit og litlaus lausnin verður að vera laus við sýnilegar agnir. Einungis skal nota tæra og litlausa lausn með engum sjáanlegum ögnum. Ef hettuglas sýnir merki um skemmdir skal ekki undirbúa sprautur fyrir inndælingu heldur fresta inngjafarferli þar til síðar. Tilkynna skal markaðsleyfishafa um þetta þegar í stað.

Glybera er afhent í sérstökum pakka fyrir hvern sjúkling, sem inniheldur nákvæmlega þann fjölda hettuglasa sem viðkomandi sjúklingur þarf samkvæmt útreikningi á grundvelli þyngdar sjúklingsins.

Draga skal útreiknað magn úr þiðnuðum hettuglösunum upp í sprauturnar og tryggja að þær séu merktar og settar í geymsluflát verndað fyrir ljósi sem hentar til flutnings inn á stofuna þar sem sjúklingurinn fær inngjöf í vöðva.

Til að koma í veg fyrir inndælingu agna úr tappanum ef lyfið er dregið tvisvar upp úr hettuglasinu skal nota eina nál til þess að draga lyfið úr hettuglasinu (sem skal skilja eftir í tappanum) og aðra nál fyrir hverja sprautu.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/791/001

9. DAGSETNING FÝRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. október 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VÍÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát sem lýst er í kafla 1.8.1 í markaðsleyfisumsókninni, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni. Leggja skal fram samantekt um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti þar til CHMP ákveður annað.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem tilgreindar eru í lyfjagátaráætlun og áætlun um eftirlit með verkun eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfis-umsókninni og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) samþykkir.

Í samræmi við „CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use“ skal leggja sérhverja uppfærslu á áætlun um áhættustjórnun fram samtímis næstu samantekt um öryggi lyfsins (PSUR).

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Þegar nýjar upplýsingar berast sem geta haft áhrif á þekkt öryggi við notkun lyfsins, áætlun um lyfjagát eða aðgerðir til að lágmarka áhættu.
- Innan 60 daga frá því að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal útbúa sjúkdómsskrá til þess að safna faraldsfræðilegum upplýsingum um sjúkdóminn auk lýðfræðilegra upplýsinga og niðurstaðna varðandi öryggi og verkun hjá sjúklingum með arfgengt LPLD sem hafa fengið meðferð með Glybera. Nákvæm atriði tengd rekstri skrárinnar skulu ákveðin í samráði við yfirvöld í hverju aðildarríki.

Skrá skal alla sjúklinga sem hafa fengið meðferð með Glybera í skrána. Auk þess skal skrá sjúklinga sem hafa fengið meðferð með Glybera í klínískum rannsóknum í skrána við lok viðkomandi rannsóknar. Einnig skal hvetja lækna til að skrá sjúklinga með arfgengt LPLD sem hafa ekki fengið meðferð með Glybera.

Markaðsleyfishafi skal komast að samkomulagi við yfirvöld í hverju landi um atriði áætlunar um takmarkaðan aðgang og verður að koma slíkri áætlun í framkvæmd á landsvísu áður en lyfið er markaðssett. Glybera skal aðeins afhent þegar heilbrigðisstarfsmenn, sem koma að meðferð sjúklings, hafa fengið fræðslupakkann og sá sem ávísar lyfinu staðfestir að sjúklingurinn samþykki skráningu í sjúkdómsskrána.

Komast þarf að samkomulagi við yfirvöld í hverju landi um fræðslupakka fyrir heilbrigðisstarfsfólk áður en dreifing fer fram og hann þarf að innihalda eftirfarandi hluta:

- Upplýsingar um lyfið (samantekt á eiginleikum lyfs, fylgiseðill og öryggiskort sjúklings)
- Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk
- Fræðsluefni fyrir sjúklinga
- Sjúklingadagbók

1) Fræðsluefni fyrir lyfjafraeðinga sem inniheldur eftirfarandi meginatriði varðandi öryggi:

- Nákvæmar viðmiðunarreglur um móttöku og geymslu lyfs, leiðbeiningar um blöndun, meðhöndlun og förgun Glybera
- Leiðbeiningar til þess að tryggja að sjúklingar fái öryggiskort sjúklings sem fylgir pakkanum.

2) Fræðsluefni fyrir lækna og annað heilbrigðisstarfsfólk sem kemur að meðferð sjúklinga með Glybera, og þarf að innihalda eftirfarandi meginatriði varðandi öryggi:

- Viðmiðunarreglur varðandi örugga meðhöndlun, lyfjagjöf og förgun Glybera
- Leiðbeiningar um val á viðeigandi sjúklingum til meðferðar með Glybera, meðal annars:
 - Þörf á að framkvæma genaprófun áður en meðferð er hafin til þess að auðkenna þá sjúklinga sem uppfylla skilyrði til meðferðar
 - að sjúklingar skulu ekki vera á blóðflöguhemjandi lyfjum eða öðrum segavarnarlyfjum þegar inndæling fer fram
 - Þörf á að útiloka sýkingu áður en ónæmisbælandi meðferð er hafin

- þörf á því að allir sjúklingar séu skráðir í langtíma eftirlitsáætlun
 - Þörf á leiðsludefyingu eða mænudeygingu
 - Leiðbeiningar um þörf á ónæmisbælandi lyfjagjöf fyrir og eftir meðferð
 - Leiðbeiningar um þörf á að mæla ónæmissvörun í upphafi og 6 og 12 mánuðum eftir meðferð
 - Leiðbeiningar um hvernig minnka skuli áhættu sem tengist inndælingum Glybera í vöðva, þar með talið þörfina á því nota ómtæki eða raflífeðlisfræðilegan búnað til leiðbeiningar við inndælingarnar.
 - Nákvæmar leiðbeiningar varðandi skammt, fjölda og staðsetningu inndælinga
 - Leiðbeiningar um framhaldsumönnun sjúklings, svo sem að fylgst sé með hita
 - Upplýsingar um notkun Glybera og að forðast þungun.
 - Þörf á að veita sjúklingum fræðsluefni og biðja um upplýst samþykki fyrir skráningu í skrána áður en meðferð hefst
 - Þörf á að veita sjúklingum ráðleggingar varðandi:
 - þörf á að nota hindrandi getnaðarvörn og tímalengd notkunar
 - bann við að gefa líffæri, blóð eða frumur
 - þörf á að halda áfram fitusnaudu matarræði og forðast áfengisdrykkju
 - nauðsyn þess að bera ávallt á sér öryggiskort sjúklings sem fylgir hverri þakningu
 - notkun dagbókarinnar
 - Nánari upplýsingar varðandi sjúkdómsskrá:
 - skráning er skylda fyrir sjúklinga sem fá meðferð með Glybera
 - skrá skal sjúklinga sem fá meðferð með Glybera í klínískri rannsókn í skrána að rannsókn lokinni
 - ef mögulegt er skal skrá sjúklinga með arfgengt LPLD sem ekki fá meðferð með Glybera.
 - nauðsynlegt er að fá upplýst samþykki sjúklings áður en meðferð hefst
 - upplýsingar um hvernig skal skrá sjúklinga, einnig þá sem ekki fá meðferð með Glybera
- 3) Fræðsluefni sjúklings sem fá meðferð með Glybera sem inniheldur eftirfarandi meginatriði varðandi öryggi:
- Upplýsingar um meðferðarferlið með Glybera
 - Upplýsingar um einkenni sem fylgjast skal með eftir meðferð, þ.m.t.:
 - upplýsingar um einkenni þess að verkun minnki eða hætti
 - notkun dagbókarinnar og hvað skal skrá niður
 - Upplýsingar um þörf á langtíma eftirfylgni í tengslum við Glybera, meðal annars með skránni
 - Upplýsingar um þörf á að forðast þungun
 - Ráðleggingar um að nota þurfi hindrandi getnaðarvörn og hversu lengi þarf að nota hana
 - Að ekki skuli gefa líffæri, blóð eða frumur
 - Ráðleggingar um að halda skuli áfram fitusnaudu matarræði og forðast áfengisdrykkju
 - Nauðsyn þess að bera ávallt á sér öryggiskort sjúklings sem fylgir hverri þakningu

Markaðsleyfishafi skal einnig láta öryggiskort sjúklings fylgja hverri lyfjapakningu, en texti þess kemur fram í Viðauka III.

**E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM
UNDANTEKNINGARTILVIK**

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
<p>Markaðsleyfishafi skal útbúa langtíma eftirlitsáætlun/sjúkdómsskrá til þess að safna faraldsfræðilegum upplýsingum um sjúkdóminn auk lýðfræðilegra upplýsinga og niðurstaðna varðandi öryggi og verkun hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með Glybera.</p> <p>Skráningu skal framkvæma í samræmi við samþykktu aðferðarlýsingu.</p> <p>Viðhafa skal eftirfylgni með þeim sjúklingum sem skráðir eru í klínískar rannsóknir (CT-AMT-010-01, CT-AMT 011-01, CT-AMT 011-02) í LPLD skránni.</p> <p>Skrá skal alla sjúklinga sem fá meðferð með Glybera í skrána og kerfisbundna gagnasöfnun sem framkvæmd er til að auðga gagnagrunninn:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) hvað varðar gögn varðandi verkun svo sem lífefnafræðilegar breytur sem hluta af hefðbundnum starfsvenjum og tíðni og alvarleika brisbólgu og 2) hvað varðar öryggi svo sem ónæmingargetu gagnvart Glybera og LPL. 3) Einnig skal skrá matardagbók og gögn varðandi lífsgæði. <p>Staðfesta þarf greiningu LPLD með genaprófun.</p> <p>Mælt er með 15 ára eftirfylgni hjá hverjum meðhöndluðum sjúklingi.</p>	<p>Fyrir markaðssetningu lyfsins í hverju landi</p> <p>PSUR/árlegt mat</p>
<p>Mat á umbroti fitupróteina eftir máltíð hjá minnst 12 sjúklingum fyrir og 12 mánuðum og 24 mánuðum eftir meðferð með Glybera sem velja skal auk þeirra sjúklinga sem taka þátt í rannsókn CT-AMT.011.02; og átta heilbrigðum einstaklingum í seinni rannsókninni.</p> <p>Mat á ónæmissvörun við grunnviðmið, eftir 6 mánuði og eftir 12 mánuði hjá minnst 12 sjúklingum sem nýlega hafa fengið meðferð.</p> <p>Rannsóknirnar skal framkvæma samkvæmt samþykkttri aðferðarlýsingu.</p> <p>Í rannsóknirnar skal skrá minnst 4 einstaklinga á ári frá og með júní 2015.</p> <p>Endurskoða ber niðurstöður rannsóknarinnar árlega.</p>	<p>31 Desember 2022</p>
<p>Einnig skal leggja fram endurmat ónæmissvörunar hjá öllum sjúklingum sem skráðir eru í rannsókn CT-AMT-011-01, framkvæmt með gildaðri prófunaraðferð.</p> <p>Samþykkja þarf prófunaraðferðina sem nota á í rannsókninni.</p>	<p>PSUR/árlegt mat</p>

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

Blár reitur

1. HEITI LYFS

Glybera 3×10^{12} einingar í erfðamengi/ml stungulyf, lausn.
Alipogene tiparvec

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 1 útdrægan ml af lausn, sem inniheldur 3×10^{12} einingar í erfðamengi (gc) af alipogene tiparvec.

3. HJÁLPAEFNI

Kalíumklóríð
Kalíumtvívetnisfosfat
Natríumklóríð
Tvínatríumfosfat
Súkrósi
Vatn fyrir stungulyf
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
Sérstakar pakkningar fyrir mismunandi sjúklinga, sem innihalda nægilegan fjölda hettuglása fyrir hvern einstakan sjúkling
Rakadræg þynna fylgir einnig

5. AÐFERÐ VÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Geymsluþol eftir að innri umbúðir hafa verið rofnar: 8 klst. (eingöngu prentað á umbúðir ef rými leyfir)

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið hettuglas í frysti -25°C til -15°C.
Geymið hettuglas í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar lífverur.
Ónotuðu lyfi skal farga í samræmi við gildandi reglur um erfðabreyttar lífverur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/791/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:
NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÁLETRUN Á GEGNSÆJUM, INNSIGLUÐUM PLASTUMBÚÐUM (pakkning með 2 hettuglösum)

1. HEITI LYFS

Glybera 3×10^{12} einingar í erfðamengi/ml stungulyf, lausn
Alipogene tiparvovec

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

uniQure biopharma B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Til notkunar í vöðva

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Geymið frosið við -25°C til -15°C .

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

Pakkningastærð 2 hettuglös

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÁLETRUN Á GEGNSÆJUM, INNSIGLUÐUM PLASTUMBÚÐUM (pakkning með 3 hettuglösum)

1. HEITI LYFS

Glybera 3×10^{12} einingar í erfðamengi/ml stungulyf, lausn
Alipogene tiparvovec

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

uniQure biopharma B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Til notkunar í vöðva

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Geymið frosið við -25°C til -15°C .

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

Pakkningastærð 3 hettuglös

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

ÁLETRUN Á HETTUGLASI

1. HEITILYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Glybera 3×10^{12} einingar í erfðamengi/ml stungulyf, lausn
Alipogene tiparvovec
Til notkunar í vöðva

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMÉR

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

1 ml

6. ANNAÐ

Geymið frosið við -25°C til -15°C .

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

Öryggiskort sjúklings

Upplýsingar að framanverðu:

Glybera
Öryggiskort sjúklings

Einstaklingsbundið lotunúmer:
Dagsetning meðferðar:
Nafn læknis:
Sími læknis:
Auðkennisnúmer sjúklings:

Framleiðandi og markaðsleyfishafi lyfs:
uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Amsterdam
Holland

Upplýsingar að aftanverðu:

Upplýsingar handa sjúklingum: Hafðu kortið ávallt á þér! Sýndu heilbrigðisstarfsfólki (lækni, hjúkrunarfræðingi) kortið við læknisskoðun eða sjúkrahússinnlögn!

Upplýsingar handa heilbrigðisstarfsfólki: Handhafi þessa korts hefur fengið Glybera sem er lyf til genameðferðar gegn ættgengum skorti á fitupróteínljúfi og inniheldur erfðabreyttar lífverur. Glybera er aðeins leyft til stakrar meðferðar og skal ekki gefa í annað sinn. Þegar tilkynnt er um hugsanlegar aukaverkanir skal láta einstaklingsbundið lotunúmer framan á kortinu fylgja með. Handhafi þess skal ekki gefa blóð, líffæri eða vefi og skal nota hindrandi getnaðarvörn í lágmark 12 mánuði eftir að meðferð með Glybera lýkur.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Glybera 3 x 10¹² einingar í erfðamengi/ml stungulyfsstofn, lausn Alipogene tiparvovec

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega fyrir inngjöf á lyfinu. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.
- Læknirinn hefur látið þig fá kort fyrir sjúkling. Lestu það vandlega og fylgdu viðkomandi upplýsingum.
- Sýndu heilbrigðisstarfsfólki (lækni, hjúkrunarfræðingi) kortið við skoðun eða sjúkrahússinnlagn. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Glybera og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Glybera
3. Hvernig gefa á Glybera
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Glybera
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Glybera og við hverju það er notað

Glybera inniheldur alipogene tiparvovec, genameðferðarlyf sem virkar þannig að það bætir geni inn í líkamann til þess að leiðrétta genaskort. Það tilheyrir lyfjaflokki sem nefndur er lyf til temprunar á blóðfitu.

Glybera er notað til meðferðar á erfðakvilla sem nefnist „skortur á fitupróteínkljúfi (LPLD)“.

Fitupróteínkljúfur (LPL) er náttúrulegt efni í líkamanum (eitt ensíma líkamans) sem stjórnar styrk ákveðinna fituefna í blóðinu. Við skort á fitupróteínkljúfi vantar þetta ensím vegna erfðagalla. Fólk sem þjáist af þessum kvilla safnar upp háum blóðfitugildum (fitukirnisauki).

Glybera er notað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum sem hafa greinst með skort á fitupróteínkljúfi (LPLD) og fá alvarleg eða mörg brisbólguköst þrátt fyrir takmarkanir á fitu í fæðu. Staðfesta þarf greiningu skorts á fitupróteínkljúfi með genaprófum. Þú færð einungis Glybera ef þú sýnir fram á mælanleg gildi LPL próteíns í blóðinu.

2. Áður en byrjað er að nota Glybera

Ekki má nota Glybera

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir alipogene tiparvovec eða einhverju öðru innihaldsefni Glybera (sjá lista í kafla 6 „Aðrar upplýsingar“)
- ef ónæmiskerfið virkar ekki á réttan hátt
- ef þú þjáist af aukinni blæðingahættu eða vöðvakvilla
- ef þú tekur getnaðarvarnarlyf til inntöku

Hafðu samráð við lækinn áður en þú færð Glybera ef eitthvað af ofangreindum atriðum á við þig eða ef þú ert í vafa um ofangreind atriði varðandi notkun Glybera.

Varnaðarorð og varúðarreglur

- Það er mikilvægt að þú skiljir fyllilega ávinning og áhættur tengdar meðferðinni og ræðir slíkt við lækinn.
- Það er mikilvægt að þú látir lækinn vita um hvers kyns virkar sýkingar áður en þú færð lyf sem draga úr vörnum líkamans (ónæmisbælandi lyf) og áður en þú færð Glybera. Sjá einnig kafla 3, „Hvernig Glybera er gefið inn“.
- Glybera er lyf til genameðferðar. Það inniheldur erfðabreyttar lífverur. Eftir meðferð með Glybera mátt þú ekki gefa blóð, líffæri, líkamsvef eða frumur til ígræðslu til að koma í veg fyrir útbreiðslu á frumum sem eru í lyfinu.
- Láttu lækinn vita ef þú ert með sykursýki.
- Halda skal áfram á mataræði með takmarkaða fituneyslu og enga neyslu áfengis. Fólk sem greinist með skort á fitupróteínkjúfi er ráðlagt að fylgjast vel með mataræði, bæði fyrir og eftir meðferð með Glybera; það skal takmarka neyslu á „venjulegri matarfitu“ og ekki neyta áfengis.

Frekari próf til eftirlits

Dálítið magn af blóði verður tekið fyrir meðferð, 6 mánuðum og 12 mánuðum eftir meðferð, til þess að mæla svörun ónæmiskerfisins (varnarkerfisins) við meðferð með Glybera.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Glybera fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Glybera

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Sér í lagi skal láta lækinn vita af töku eftirfarandi lyfja **áður** en Glybera er gefið:

- Lyfja sem hafa áhrif á blóðstorkun, t.d. asetýlsalisýlsýra (t.d. aspirín) sem er algengt efni í lyfjum sem eru notuð til að lina sársauka og lækka hita og lyfja sem koma í veg fyrir blóðstorkun, t.d. segavarnarlyf svo sem warfarín og heparín. Ekki má taka slík lyf minnst eina viku fyrir inngjöf í fót og einn dag eftir inngjafirnar. Inntaka slíkra lyfja fyrir eða á sama tíma og Glybera getur valdið óþarfa marí eða blæðingum á stungustað.
- Getnaðarvarna til inntöku (sjá kafla 2: „Ekki má nota Glybera“)

Notkun Glybera með áfengi

Fólki sem greinst hefur með skort á fitupróteínkjúfi er ráðlagt að vanda matarræðið, bæði fyrir og eftir meðferð með Glybera; það ætti ekki að drekka áfengi.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Yfinleitt er ekki mælt með notkun Glybera á meðgöngu. Takmörkuð reynsla er á öryggi Glybera á meðgöngu.

- Mikilvægt er að þú látir lækinn vita ef þú ert, eða grunar að þú sért þunguð, eða fyrirhugar að verða barnshafandi. Læknirinn metur kosti á móti hugsanlegri hættu fyrir barnið við notkun Glybera á meðgöngu.
- Notaðu hindrandi getnaðarvörn, svo sem smokk til að forðast getnað á meðan meðferð stendur yfir og í minnst 12 mánuði eftir meðferð. Ekki skal taka getnaðarvarnartöflur þar sem þær geta gert sjúkdóminn verri; notaðu smokka svo að sem minnst af Glybera geti borist til/frá maka þínum.
- Láttu lækinn vita ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Glybera stendur.

Ekki er þekkt hvort Glybera berst út í brjóstamjólk. Ekki er mælt með brjóstagjöf á meðan meðferð

með Glybera stendur yfir.

Karlkyns sjúklingar þurfa að nota smokka í minnst 12 mánuði eftir meðferð með Glybera. Notkun smokka dregur úr magni Glybera sem gæti orðið eftir í líkama konunnar.

Akstur og notkun véla

Sundl er algengt eftir gjöf Glybera. Þetta ber að hafa í huga við akstur eða notkun véla. Ráðfærðu þig við lækinn um þetta.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Glybera

Glybera inniheldur natríum og kalíum. Magn natríum og kalíum sem sjúklingur fær fer eftir hversu margar inngjafir þarf að gefa og lækinn reiknar það út frá líkamsþyngd.

Sjúklingar sem þurfa að takmarka inntöku á natríum í matarræði þurfa að reikna með þessu.

Þetta lyf inniheldur kalíum, minna en 1 mmól (39 mg) í hverjum inngjafarskammti gefnum á 27 til 60 stungustöðum, og skilgreinist því tæknilega „kalíumsnautt“.

3. Hvernig gefa á Glybera

Meðferð með Glybera fer fram undir yfirumsjón læknis sem sérhæfur er í meðferð sjúklinga með sjúkdóm eins og þinn og er gefið inn af til þess hæfum og þjálfuðum lækni eða hjúkrunarfræðingi.

Glybera er gefið inn í eitt skipti á sjúkrahúsi. Sjúklingur fær inngjöf (27 til 60 inndælingar) í vöðva í efri og neðri hluta fótleggja. Skammtastærð fer eftir líkamsþyngd og er reiknuð út af læknum.

Þar sem gefa verður Glybera inn sem margar sprautur á mismunandi staði í striklotu færðu annað hvort mænudeygingu (sem deyfir bara fótleggina) eða staðdeygingu áður en Glybera-sprauturnar eru gefnar. Læknirinn ræðir við þig hvaða deyfingaraðferð verður notuð og hvernig hún fer fram.

Eftir að þú færð Glybera, tekur þú ef til vill eftir að fótleggirnir eru gulir; þetta getur gerst ef joð var notað til að smitsæfa (sótthreinsa) fótleggina áður en lyfinu var sprautað í þig. Liturinn dofna fljótlega. Þú þarft að vera á spítalanum í nokkra klukkutíma eða yfir nótt til að tryggja að engar aukaverkanir vegna lyfsins eða deyfingarinnar komi fram.

Þú ættir aðeins að fá Glybera í einni meðferðarlotu. Ekki er mælt með að gefa Glybera á ný eftir þessa fyrstu meðferðarlotu.

Mikilvægt er að þegar Glybera er gefið í fyrsta sinn séu varnir líkamans (ónæmiskerfið) ekki virkjaðar. Til að forðast slíkt mun læknirinn gefa þér lyfjameðferð sem bælir ónæmiskerfið (svokölluð ónæmisbælandi lyf), slík meðferð byrjar 3 dögum fyrir inngjöf með Glybera og heldur áfram í 12 vikur eftir það. Dæmi um slík ónæmisbælandi lyf eru síklósporín og, mýkófenólat mófetíl. Auk þess er hugsanlegt að metýlprednisólón verði gefið hálf tíma fyrir lyfjagjöf Glybera. Mikilvægt er að fylgja fyrirmælum um inntöku þessara lyfja. Ekki hætta að taka lyfin án þess að ráðfæra þig við lækinn.

Biddu lækinn um frekari upplýsingar um nákvæmlega hvaða ónæmisbælandi lyf þú eigir að taka.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þar sem lyfið er gefið inn af læknum er ólíklegt að þér verði gefið of mikið af því. Ef þú færð óvart tvo skammta á sama stungustað gæti það aukið líkur á staðbundnum aukaverkunum eins og marblettum eða eymslum. Læknirinn bregst við slíku á viðeigandi hátt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur Glybera valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- eymsli í fæti/fótum (eymsli í útlím)
- hækkun líkamshita
- þreyta
- höfuðverkur
- marblettir á efri og neðri hluta fótleggja vegna inndælinga. Þetta varir aðeins stuttan tíma.
- hækkun á gildi vöðvaensímsins kretínkínasa í blóði

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- kviðverkir
- ógleði
- hægðatregða
- hrollur
- hiti
- vöðva- og liðverkir, sársauki og stirðleiki
- öndunarörðugleikar, brjóstverkur við innöndun og þungur hjartsláttur, hugsanlega vegna stíflu í aðalblóðæð lungans
- sviðatilfinning
- hár blóðþrýstingur
- tilfinning sem líkist skordýrum að skríða á (eða undir) húðinni
- vökvasöfnun
- minnkuð matarlyst
- sundl
- húðútbrot
- vöðvakrampar
- vönkun
- hárvöxtur
- óþægindi, bólga, útbrot og verkir á stungustað

Aukaverkanir vegna ónæmisbælandi lyfja

Til viðbótar við meðferðina með Glybera verða þér gefin önnur lyf sem eru ónæmisbælandi (sjá kafla 3 'Hvernig Glybera er gefið inn'). Mikilvægt er að spyrja lækinn um aukaverkanir slíkra lyfja. Læknirinn ætti að gefa þér afrit af fylgiseðlinum (eins og þessum hér) fyrir þau ónæmisbælandi lyf sem þú munt þurfa að taka. Ekki hætta að taka lyfin án þess að ráðfæra þig við lækinn.

Tilkynning aukaverkana

Látid lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Glybera

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Hettuglös verður að geyma og flytja frosin við -25°C til -15°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Nota verður lyfið strax eftir þiðnun; ef lyfið er ekki notað strax skal geyma hettuglösinn í kæli við 2°C til 8°C og varin fyrir ljósi í að hámarki 8 klukkustundir.

Ef lyfið er ekki geymt í kæli má geyma það í sprautum við hámarks hita 25°C og verja gegn ljósi í að hámarki 8 klukkustundir.

Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar lífverur og því skal farga í samræmi við gildandi reglur um slík lyf.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Glybera inniheldur

Virka innihaldsefnið er alipogene tiparvovec.

Hvert hettuglas af alipogene tiparvovec inniheldur 1 ml af lausn, sem inniheldur 3×10^{12} einingar í erfðamengi (gc).

Inngjafarpakki fyrir hvern sjúkling inniheldur nóg af hettuglösum fyrir skammtagjöfina 1×10^{12} gc/kg af líkamspýngd.

Önnur innihaldsefni eru tvínatríumfosfat, kalíumklóríð, kalíumtvívetnisfosfat, natríumklóríð, súkrósi og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Glybera og pakkningastærðir

Glybera er tær til örlítið skolleit, litlaus lausn fyrir stungulyf sem kemur í gegnsæju hettuglasi úr gleri með sílíkonhúðuðum, spraututappa og flettiloki sem innsigli.

Hver formótuð, gegnsæ og innsigliuð plastpakkning inniheldur annað hvort 2 eða 3 stök hettuglös með rakadrægri þynnu. Inngjafarpakki fyrir hvern sjúkling inniheldur mismunandi fjölda pakkninga miðað við líkamspýngd sjúklings.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Chiesi SA/NV

Tél/Tel: +32 2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: +420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: +46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: +49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: +43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi SA/NV

Tél/Tel: +32 2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: +36-1-429 1060

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A

Tel: +39 0521 2791

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: +31 0 70 413 20 80

Norge

Chiesi Pharma AB

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“.

Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu/>.
Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Læknir með sérfræðipækkingu í meðferð LPLD-sjúklinga og gjöf genameðferðarlyfja verður að ávísa lyfinu og hafa eftirlit með gjöf þess í fullu samráði við sjúkling. Við lyfjagjöf Glybera þarf viðeigandi læknismeðferð og eftirlit alltaf að vera til reiðu ef bráðaofnæmisviðbrögð skyldu koma fram í kjölfar lyfjagjafar.

Skammtar

Hámarksskammtur af Glybera til inngjafar er 1×10^{12} gc/kg af líkamsþyngd.

Glybera er aðeins heimilað til notkunar einu sinni. Engin gögn liggja fyrir um endurgjöf Glybera; því skal ekki gefa Glybera oftari en einu sinni.

Glybera er gefið einu sinni á marga stungustaði í fótleggjavöðva. Skammtur á hvern stungustað er $1,5 \times 10^{12}$ gc, eða 0,5 ml af stungulyfi, lausn. Nota verður eina 1 ml sprautu með skýrum kvarðastrikum 0,5 ml af lyfi á hvern stungustað. Ekki má gefa stærri skammt en 0,5 ml á hvern stungustað. Ekki má nota sprautur oftari en einu sinni.

Eftirlit skal haft með meðferðinni með því að mæla hlutleysandi mótefni og T-frumusvörun gagnvart AAV1 og LPL^{S447X} og T-frumusvörun við grunnviðmið og auk þess á 6 og 12 mánaða fresti við grunnviðmið og á 12 mánaða fresti.

Glybera skal aðeins nota þegar sjúkdómsgreiningin LPLD hefur verið staðfest með viðunandi genaprófi.

Til að reikna fjölda af stungustöðum og sprautum er þyngd sjúklings námundað að næsta heila kg. Deila skal þyngd sjúklings með 3 og námundað að næstu heilu tölu. Það er sá fjöldi hettuglása sem þarf að hafa til reiðu.

Til þess að reikna út fjölda hettuglása er þyngd sjúklings ákvörðuð og námundað að næsta heila kg. Deila skal þyngd sjúklingsins með 3 og, án þess að námunda töluna, skal því næst margfalda töluna sem þannig fæst með 2 og námunda hana upp að næstu heilu tölu fyrir ofan. Þetta gefur fjöldann af stungustöðum og heildarfjöldann af sprautum (hver fyllt með 0,5 ml) sem krafist er til að gefa 0,5 ml á hvern stungustað fyrir meðferð sjúklingsins.

Dæmi um eðlilega skammta miðað við líkamsþyngd sjúklinga eru í töflunni að neðan:

Líkamsþyngd (kg)	Fjöldi hettuglása (1 ml)	Fjöldi 1 ml sprautna (hver fyllt með 0,5 ml)	Fjöldi stungustaða
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

Veita skal ónæmisbælandi meðferð allt frá því þremur dögum áður og í 12 vikur eftir að Glybera er gefið: Mælt er með cíklósporíni (3 mg/kg/dag) og mýkófénólat mofetíli (2 x 1 g/dag). Auk þess skal gefa stakan 1 mg/kg skammt af metýlprednisólóni í bláæð hálf tíma fyrir inndælingu

Glybera.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Glybera hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Reynsla af notkun Glybera hjá öldruðum einstaklingum er takmörkuð. Ekki þarf að breyta skömmtum af Glybera hjá öldruðum sjúklingum. Hugsanlega þarf að aðlaga skammt af ónæmisbælandi lyfi.

Skert nýrnastarfsemi eða lifrarástarfsemi

Takmörkuð reynsla er af notkun Glybera hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarástarfsemi. Ekki er þörf á að breyta skömmtum af Glybera.

Lyfjagjöf

Við inndælingu fær sjúklingur margar 0,5 ml inndælingar (eina inndælingu með hverri sprautu) á mismunandi stöðum í vöðva í efri og neðri hluta fótleggja við smitgátaðar aðstæður með notkun jöðs.

Ráðlegt þykir að nota mænudeyfangi eða leiðsludeyfangi fyrir inngjöf í vöðva þar sem stungustaðir eru mjög margir. Ef frábending er fyrir slíkri deyfingu er mælt með djúpri sefjun í staðinn.

Ekki má undir neinum kringumstæðum gefa Glybera í æð.

Til að tryggja inngjöf í vöðva er mælt með að nota ómtæki eða raflífedlisfræðibúnað til leiðbeiningar.

Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun og förgun

Fylgja skal staðbundnum gildandi reglum um líföryggi við meðhöndlun og förgun lyfja sem innihalda erfðabreyttar lífverur.

Vinnufleti og efni sem hugsanlega hafa komist í snertingu við Glybera verður að afmenga með viðeigandi veirudeyfandi smitsæfingarefnum sem virka á óhjúpaðar veirur (t.d. sem gefa frá sér hýpóklórít og klór) í minnst 10 mínútur.

Undirbúningur á Glybera fyrir inngjöf

Eftir að búið er að reikna út magn Glybera sem gefa á inn (sjá kaflann Skammtar) skal taka réttan fjölda af einnota hettuglögum úr frysti til að þiðna við stofuhita (15°C til 25°C), um það bil 30-45 mínútum áður en draga á lausnina upp í sprautur.

Eftir þiðnun skal snúa hverju hettuglasi varlega við tvisvar til að tryggja jafna blöndun. Hettuglösinn skal skoða og athuga með lit og aðskotaagnir. Tær eða örlítið skolleit og litlaus lausnin verður að vera laus við sýnilegar agnir. Einungis skal nota tæra og litlausa lausn með engum sjáanlegum ögnum.

Ef skemmdir sjást á hettuglasinu skal ekki útbúa sprautur til inndælingar heldur seinka inndælingarferlinu og framkvæma síðar. Markaðsleyfishafi skal látinn vita tafarlaust.

Glybera kemur í sérstökum umbúðum fyrir hvern sjúkling og inniheldur því nákvæmlega þann fjölda hettuglása sem ætlaður er hverjum sjúklingi, útreiknaðan samkvæmt þyngd sjúklingsins.

Fylla þarf útreiknað magn af sprautum úr þiðnuðum hettuglösunum og þær eiga að vera merktar og settar í geymsluflát verndað fyrir ljósi, sem hentar til flutnings inn á stofuna þar sem sjúklingurinn fær inngjöf í vöðva.

Til að koma í veg fyrir inndælingu agna úr tappanum ef lyfið er dregið tvisvar upp úr hettuglasinu skal nota eina nál til þess að draga lyfið upp úr hettuglasinu (sem skal skilja eftir í tappanum) og aðra nál fyrir hverja sprautu.