

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Glybera 3×10^{12} genomkópia/ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

Az alipogén tiparvovek a humán lipoprotein-lipáz (LPL) gén LPL^{S447X} variánsát tartalmazzák egy vektorban. A vektor egy proteinburkot tartalmaz, amely az 1. szerotípusú (AAV1) adenovírusból, a cytomegalovírus (CMV) promoterból, a woodchuck hepatitis vírus egyik posztranzkripciós regulációs eleméből és az AAV2-ből származó invertált terminális ismétlődésekből készült. Az alipogén tiparvovek rovarsejtek felhasználásával és rekombináns bakulovírus technológiával készül.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

Az alipogén tiparvovek injekciós üvegenként 1 ml felszívható oldatot tartalmaz, amely 3×10^{12} genomkópiát (gk) tartalmaz.

Mindegyik betegspecifikus csomag megfelelő mennyiségű injekciós üveget tartalmaz ahhoz, hogy 1×10^{12} LPL^{S447X} gk/testtömeg-kg dózist lehessen beadni betegenként.

Ismert hatású segédanyag:

A készítmény 47,5 mg (27 injekciós üvegre beadandó mennyiségben) és 105,6 mg (60 injekciós üvegre beadandó mennyiségben) közötti mennyiségű nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.
Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Glybera olyan felnőtt betegek számára javallott, akiknél familiáris lipoprotein-lipáz hiányt (LPLD) diagnosztizáltak, és a zsírszegény étrend ellenére súlyos vagy többszöri pancreatitis roham alakul ki náluk. Az LPL-hiány diagnózisát genetikai vizsgálattal igazolni kell. Az indikációs kör azokra a betegekre vonatkozik, akiknek mérhető szintű LPL proteinje van (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Glybera csak akkor alkalmazható, ha az LPL-hiány diagnózisát megfelelő genetikai teszt segítségével megerősítették (lásd 5.1 pont).

A Glybera-kezelést, teljes körűen megbeszélve azt a beteggel, csak olyan orvos rendelheti el, illetve olyan orvos felügyelete mellett alkalmazhatják, aki jártas az LPL-hiányban szenvedő betegek kezelésében és génterápia adásában. A beadást követő anaphylaxiás reakció előfordulása esetére a Glybera beadása során a megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek mindig azonnal elérhetőnek kell lennie.

Adagolás

A Glybera maximális beadható összdózisa 1×10^{12} gk/testtömeg-kg.

A Glybera-t csak egyszeri adásra törzskönyvezték. Nincsenek rendelkezésre álló adatok a Glybera ismételt alkalmazásáról, ezért a Glybera ismételten nem adható.

A Glybera-t az alsó végtagokba egyszerre beadott intramuscularis injekciók sorozataként kell alkalmazni. Az adag injekciózási helyenként $1,5 \times 10^{12}$ gk vagy 0,5 ml oldatos injekció. Az egyes injekciózási helyeknél egy, 1 ml-es, egyértelmű, 0,5 ml-es mennyiségi jelekkel ellátott fecskendőt kell használni. A térfogatnak injekciózási helyenként tilos meghaladnia a 0,5 ml-t. A fecskendőket tilos többször használni.

A kezelést a neutralizáló antitestek, és az AAV1 és LPL^{S447X} elleni T-sejt válasz, valamint a kiindulási, illetve a kezelést követő 6 és 12 hónapos T-sejt válasz mérésével ellenőrizni kell.

Az injekciós üvegek számának kiszámításához a beteg testtömegének egész kg-ra kerekítése az irányadó. A beteg testtömegét el kell osztani 3-mal, és felkerekíteni a következő egész számra. Ez a beadandó injekciós üvegek száma.

A beinjekciózandó helyek és a fecskendők számának meghatározásához a beteg testtömegének egész kg-ra kerekítése az irányadó. A beteg testtömegét el kell osztani 3-mal, majd kerekítés nélkül meg kell szorozni 2-vel, és végül felkerekíteni a következő egész számra. Ez adja meg a beinjekciózandó helyek számát és a beteg kezeléséhez szükséges (egyenként 0,5 ml oldattal feltöltött) fecskendők összmennyiségét.

Az alábbi táblázatban láthatók példák a szokásos adagolási rendre a betegek testtömege alapján:

Testtömeg (kg)	Az injekciós üvegek száma (1 ml)	Az 1 ml-es (egyenként 0,5 ml oldattal feltöltött) fecskendők száma	A beinjekciózandó helyek száma
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

A Glybera beadása előtti harmadik naptól a beadást követő 12 héten át immunszuppresszív kezelést kell alkalmazni: ciklosporin (3 mg/kg/nap) és mikofenolát-mofetil (2 x 1 g/nap) javasolt.

Továbbá a Glybera-injekció beadása előtt fél órával 1 mg/ttkg metilprednizolont kell adni intravénás bólusban (lásd 4.4 pont).

Gyermekek

A Glybera biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Időskorúak

A Glybera időskorúaknál történő alkalmazásával kapcsolatosan kevés a tapasztalat. Az időskorú populációban a Glybera adagjának módosítása nem szükséges. Szükségessé válhat az immunszuppresszáns dózisának módosítása.

Vesekárosodás vagy májkárosodás

A Glybera májkárosodásban vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatosan kevés a tapasztalat.

A Glybera dózisának módosítása nem szükséges.

Az alkalmazás módja

Az intramuscularis injekció beadásakor a beteg több 0,5 ml-es injekciót kap (egy injekciót fecskendőnként) mindkét alsó végtagjának comb- és lábszárizmaiba elosztva, aseptikus körülmények között, például jódot alkalmazva.

A beadandó injekciók száma miatt az intramuscularis beadás előtt spinalis vagy regionális anaesthesia javasolt. Amennyiben ilyen eljárás ellenjavallt, mély sedatio javasolt helyette.

A Glybera-t semmilyen körülmények között nem szabad intravascularisan beadni (lásd 4.4 pont).

Az intramuscularis injekciózás biztosítása érdekében javasolt az injekciókat ultrahangos vagy elektrofiziológias ellenőrzés mellett beadni.

Az alkalmazásra, kezelésre és megsemmisítésre vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A Glybera hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Immundeficiencia
- Olyan betegek esetében, akiknél fokozott vérzési kockázat (például thrombocytopenia) áll fenn, valamint izombetegségekben (például myositis) szenvedő betegeknél a kezelés tilos, mivel nagyszámú injekciót kell intramuscularisan beadni.
- Az injekciózás időpontjában tilos thrombocytaaggregáció-gátló vagy egyéb véralvadást gátló gyógyszert alkalmazni a Glybera-val egyidejűleg, valamint az injekciók beadása előtt legalább egy hétig, illetve az injekciók beadása után egy napig.
- Orális fogamzásgátló szedése (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz. A helyi biológiai biztonságossági irányelveknek megfelelően kell eljárni (lásd 6.6 pont).

A Glybera csak olyan betegeknél adható, akiknél az LPL fehérje mennyisége legalább a normális szint 5%-a. Az LPL fehérje mennyiségét ELISA vagy azzal egyenértékű módszer segítségével kell meghatározni. Az LPL fehérje mennyiségét a beteg vérmintájából kell mérni, egészséges önkéntesektől levett kontrollmintával összehasonlítva.

Diéta

A Glybera-kezelés nem küszöböli ki a heveny pancreatitises rohamokat. A betegeknek tanácsos továbbra is zsírszegény étrendet tartaniuk és tartózkodniuk az alkoholfogyasztástól.

Diabeteses betegek

Diabeteses betegeknél korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A diabetes mellitus gyakori azoknál a betegeknél, akiknél az LPL-hiány legsúlyosabb tünetei állnak fenn. Az LPL-hiányban szenvedő diabeteses betegek kezelésének lehetőségét az orvosnak alaposan át kell gondolnia.

Immunszuppresszánsok (lásd 5.2 pont)

Közvetlenül az immunszuppresszív kezelés megkezdése és a Glybera-injekciók beadása előtt ellenőrizni kell a betegnél bármilyen természetű aktív fertőző betegség tüneteit, és ilyen betegség fennállása esetén a kezelés megkezdését el kell halasztani, amíg a beteg fel nem épül.

Thromboemboliás események

Az LPL-hiány hyperviscositas/hypercoagulabilitas állapotával jár. A spinalis anaesthesia és a többszöri intramuscularis injekciók tovább növelhetik a (thrombo)emboliás események kockázatát a Glybera beadásakor és a beadás után rövid idővel. A Glybera beadása előtt minden egyes betegnél javasolt a kockázati profil értékelése. A profilaxisra vonatkozó helyi vagy nemzetközi irányelveket kell követni (lásd még 4.5 pont).

Sejt- és szövetdonáció

A kezelt betegek transzplantáció céljából nem adhatnak vért, szerveket, szöveteket és sejteket. Ez az információ a Glybera Betegfigyelmeztető Kártyáján is szerepel.

Szérum kreatin-kináz

A Glybera-t kapóknál fokozódhat a szérum kreatin-kináz aktivitása. Ez kb. 2 héttel az alkalmazás után válik nyilvánvalóvá, nagyjából a 8. héten tetőzik, majd a 26. hétre visszatér a kiindulási értékre. Egy betegnél alakult ki myoglobinuria, a fokozott szérum kreatin-kináz aktivitáshoz társulva.

A Glybera alkalmazása után legfeljebb 52 héttel vett izombiopsziákban lymphocytás és macrophagos beszűrődés látható. E sejtbeszűrődés hosszú távú következményei nem ismertek.

Nátriumtartalom és káliumtartalom

A készítmény 47,5 mg (27 injekciós helyre beadandó mennyiségben) és 105,6 mg (60 injekciós helyre beadandó mennyiségben) közötti mennyiségű nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz 27-60 injekciós helyenként, azaz gyakorlatilag káliummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A mikofenolat-mofetillel és a ciklosporinnal végzett preklinikai és klinikai vizsgálatokon kívül más interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az injekciós időpontjában tilos thrombocytáaggregáció-gátló vagy egyéb véralvadásgátló gyógyszert alkalmazni a Glybera-val egyidejűleg. A véralvadási paraméterek korrekcióját a Glybera beadása előtt el kell végezni. Tilos thrombocytáaggregáció-gátló vagy egyéb véralvadásgátló gyógyszereket szedni a lábba adott injekciók beadása előtt legalább egy hétig, illetve az injekciók beadása után egy napig (lásd 4.3 pont).

LPL-hiányban szenvedő betegeknél orális fogamzásgátlók alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont), mivel ez az alapbetegség fellángolását okozhatja.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Az immunszuppresszánsokra vonatkozó irányelveknek megfelelően a fogamzóképes korú nőknek feltétlenül mechanikus fogamzásgátló módszerek alkalmazását kell javasolni a kezelés megkezdésétől számított legalább 12 hónapig (az immunszuppresszáns abbahagyását követő 9 hónapig). Ennélfogva a Glybera alkalmazását követően legalább 12 hónapon át mechanikus fogamzásgátló módszerek alkalmazása javasolt.

LPL-hiányban szenvedő betegeknél orális fogamzásgátlók alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont), mivel ez az alapbetegség fellángolását okozhatja.

Férfibetegeknek, beleértve a vasectomizált betegeket is, a Glybera beadását követően legalább 12 hónapon keresztül mechanikus fogamzásgátló módszerek alkalmazása javasolt.

Terhesség

Terhesség alatti Glybera-expozícióról nagyon kevés adat áll rendelkezésre. Az állatkísérletek nem jelzik a Glybera terhességre vagy az embrionális/magzati fejlődésre gyakorolt, semmilyen káros hatását (lásd 5.3 pont).

A Glybera terhes nőknél nem alkalmazható, kivéve, ha a lehetséges anyai előny meghaladja a lehetséges magzati kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Glybera kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A Glybera nem adható szoptató nőknek, amíg a szoptatás tart.

Termékenység

A Glybera termékenységre gyakorolt hatásáról nem áll rendelkezésre klinikai adat. Az állatkísérletek során a hímek és nőtények fertilitására gyakorolt hatásokat nem értékelték.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Glybera kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Glybera beadását követően gyakran figyeltek meg szédülést (lásd 4.8 pont). A szédülést tapasztaló betegek lehetőleg ne vezessenek gépjárművet, illetve ne üzemeltessenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a végtagfájdalom, amely a betegek körülbelül egyharmadánál fordul elő. Egy betegnél tüdőembóliát diagnosztizáltak a kezelés után 7 héttel. A kis betegpopuláció és a kohorsz mérete miatt az észlelt mellékhatások és súlyos mellékhatások nem teszik lehetővé az események természetének és gyakoriságának teljes átlátását.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbiakban a mellékhatások MedDRA szervrendszerek és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

MedDRA szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Csökkent étvágy
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Égő érzés, szédülés, bizsergés, presyncope
Érbetegségek és tünetek		Hypertonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és		Terhelési dyspnoe, tüdőembólia

tünetek		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasi fájdalom, hányinger, székrekedés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Abnormális szőrnövekedés, palmo-plantaris erythrodysesthesia szindróma, kiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Végtagfájdalom	Arthritis, végtagi diszkomfort, izomgörcsök, izomhúzódás, musculoskeletális merevség, myalgia, izomfájdalom, nyaki fájdalom, elnehezülés érzés, heveny és idült myositis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság, hyperthermia	Hidegrázás, fájdalom az injekció beadásának helyén, perifériás oedema, láz
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	A szérum kreatin-kináz aktivitás fokozódása	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Contusio	Diszkomfort az injekció beadásának helyén, oedema az injekció beadásának helyén, pruritus az injekció beadásának helyén

Immunogenitás

Az immunszuppresszív szerek alkalmazása ellenére immunválaszt észleltek.

A Glybera-val végzett klinikai vizsgálatokban az adenoasszociált vírus (AAV) fehérjeburka elleni antitestek a kezelés előtt 27 beteg közül 18-nál voltak jelen, és a Glybera beadását követően minden betegnél anti-AAV antitestek jelentek meg, illetve számuk emelkedett. Az antitestválasz klinikai jelentősége ismeretlen (lásd a 4.2 pontot az ismételt adásra vonatkozóan). Neutralizáló vizsgálat nem történt.

AAV elleni T-sejt választ a betegek körülbelül felénél csak a kezelés után észleltek. Az LPL ellen egyetlen betegnél sem észleltek T-sejt választ.

A CT-AMT-011-01 vizsgálatban észlelt egyetlen lázas eset kivételével (39,9°C), amely egy napon belül elmúlt, nem fordult elő a Glybera vagy az immunszuppresszió által okozott súlyos nemkívánatos esemény.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túlادagolás

A javasolt dózis (1×10^{13} gk/kg) tízszeresével végzett preklinikai vizsgálatok nem vezettek semmilyen nemkívánatos általános szisztémás tünehez vagy panaszhoz. Túlادagolás esetén tüneti és szupportív kezelés javasolt, a kezelőorvos megítélése szerint.

Két dózis azonos beinjekciózási helyre történő véletlen beadása erősebb helyi reakció kialakulásához, például véraláfutáshoz vagy érzékenységhöz vezethet.

A lokális fájdalom vagy érzékenység helyi vagy szisztémás fájdalomcsillapítók adásával tünetileg kezelhető.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Lipidmódosító szerek, egyéb lipidmódosító szerek, ATC kód: C10AX10.

Hatásmechanizmus

A Glybera a humán LPL gén LPL^{S447X} variánsát tartalmazza egy 1-es szerotípusú adenoasszociált vírus (AAV1) vektorban, amelynek célhelye az izom. A Glybera-t egy egyszeri sorozatban kell befecskendezni az alsó végtagok izmaiba, ahol az izomsejtek felveszik. A vektor elemeit úgy választották meg, hogy azok a sejt expressziós rendszerével együttműködve elősegítsék az LPL^{S447X} gén expresszióját, és az izomsejtek anélkül termeljék a transzgén LPL^{S447X} fehérjeterméket, hogy maga a vektor képes lenne szaporodni.

Farmakodinámiás hatások

A lipoprotein-lipáz a lipoprotein-metabolizmus első lépésének kulcsenzime a zsírszegény étrend mellett történő zsírbevitelt követően. Klinikai vizsgálatokban egyes betegeknél a trigliceridszint átmeneti csökkenése volt megfigyelhető, legfeljebb 12 héten keresztül. Továbbá, a Glybera lehetővé teszi az LPL fehérje expresszióját a beinjektált izomban, ami a posztprandiális chylomicron (CM) metabolizmusnak a betegek egy kis alcsoportjában megfigyelt javulásában nyilvánul meg.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Glybera klinikai hatásosságát és biztonságosságát az AAV1-LPL^{S447X}-szel végzett három intervencionális klinikai tanulmányban vizsgálták LPL-hiányos betegeknél.

E klinikai vizsgálatok közül kettőt alacsony zsírtartalmú diétát tartó betegeknél az éhomi trigliceridszint (TG), valamint az LPL-hiány objektív és szubjektív tüneteinek felmérése érdekében prospektív obszervációs vizsgálatok előzték meg. A csökkentett zsírbevitel szigorú betartása nehéznek bizonyult.

A Glybera klinikai vizsgálatai során standard genetikai analízist (szekvenálást) alkalmaztak. A diagnózis megerősítésére egy CE-jelzéssel ellátott, megfelelő tesztet vagy teljes génszekvenálást kell alkalmazni.

CT-AMT-010-01 klinikai vizsgálat

Az AAV1-LPL^{S447X}-t 8, LPL-hiányban szenvedő betegnek adták egy 12 hétig tartó, nyílt elrendezésű dóziseszkalációs vizsgálatban ($1 \times 10^{11} - 3 \times 10^{11}$ gk/testtömeg-kg im.). Nem fordult elő gyógyszer okozta súlyos nemkívánatos esemény, és nem figyeltek meg dóziskorlátozó toxicitást. A betegek felénél a vektorral szemben T-sejtes választ észleltek. A gyógyszer beadása előtti értékhez képest minden betegnél átmeneti és változó mértékű medián trigliceridszint-csökkenést regisztráltak.

CT-AMT-011-01 klinikai vizsgálat

Ennek a nyílt elrendezésű dóziseszkalációs vizsgálatnak az volt a célja, hogy a Glybera alkalmazása után 12 héttel 14 LPL-hiányos betegnél értékeljék a biztonságossági profilt és az éhomi trigliceridszint (TG) csökkenését. A 12 hetes fő vizsgálati időszak alatt valamennyi beteg alacsony zsírtartalmú diétát tartott. Az első 2 bevont beteg 3×10^{11} gk/kg dózist, a következő 4 beteg 3×10^{11} gk/kg dózist és immunszuppresszív kezelést (oralis ciklosporint és oralis mikofenolát-mofetilát a Glybera beadása utáni naptól kezdve a 12. hétig), és az utolsó 8 beteg 1×10^{12} gk/kg dózist és immunszuppresszív kezelést kapott. T-sejt válasz volt megfigyelhető a betegek nagyjából felénél, klinikai következmények nélkül. A trigliceridértékek alapján az 1×10^{12} gk/kg-os dózis tűnik a legoptimálisabbnak.

CT-AMT-011-02 klinikai vizsgálat

Ez egy nyílt elrendezésű vizsgálat, amely során az 1×10^{12} gk/kg fix dózisu alipogén tiparvovek egy sorozatos intramuscularis injekció formájában végzett alkalmazását vizsgálták. Öt beteget választottak be a vizsgálatba, minden beteg alipogén tiparvoveket kapott. Ezen kívül a

vizsgálati alanyok napi 3 mg/kg orális ciklosporint és 2 g/nap mikofenolat-mofetil kaptak az alipogén tiparvovek beadása előtti harmadik naptól a beadást követő 12. hétig. Az alipogén tiparvovek beadása előtt 30 perccel egyszeri intravénás bólusban metilprednizolont (1 mg/ttkg) adtak. Egy betegnél tüdőembóliát diagnosztizáltak a kezelés után 7 héttel. Egyes betegeknek a trigliceridszint átmeneti csökkenését figyelték meg, legfeljebb 12 héten keresztül. Ezt követően a trigliceridszint visszatért a kiindulási szintre. A posztprandiális CM-metabolizmus egyértelmű javulását mutatták ki 5 beteg közül 5 betegnél a 14. hétig, és a legfeljebb 52 hétig követett 3 beteg közül 3 betegnél.

Minden intervencionális vizsgálat hosszú távú követéses vizsgálatban folytatódott. A CT-AMT-010-01 vizsgálatban résztvevő betegeket 5 évig követték (n = 6) a terápia után, a CT-AMT-011-01 vizsgálat betegeit 5 évig (n = 13), a CT-AMT-011-02 betegeit pedig 1 évig (n = 3).

A beadás után fél év elteltével vett izombiopsziák az LPL gén hosszú távú expresszióját, és biológiai aktív LPL fehérje jelenlétét bizonyították.

CT-AMT-11-03 klinikai vizsgálat

A kombinált – retro- és prospektív – CT-AMT-011-03 vizsgálatot a CT-AMT-10-01, CT-AMT-11-01 és CT-AMT-11-02 korábbi résztvevőin végezték.

A kezelést követő legfeljebb 3 éves követési időszak alatt csökkenő tendenciát találtak a pancreatitis gyakoriságában és súlyosságában 12 betegnél, akiknek élete során több rohama volt.

CT-AMT-11-05 klinikai vizsgálat

A CT-AMT-11-03 résztvevőinek további követése (5,8 éves mediana értékkel a Glybera-expozíció után) kimutatta, hogy – a korábbi, azonos időtartamú expozícióval összehasonlítva – a kórházi ápolás időtartama 1 nappal csökkent betegenként és évenként.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Glybera vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a lipoprotein-lipáz hiány kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni. Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Glybera várhatóan endogén fehérjék által és a DNS-katabolizmus anyagcsereútjain keresztül bomlik le.

Nem klinikai biodisztribúció

A Glybera egereken történő intramuscularis alkalmazását követően a vektor DNS átmenetileg kimutatható volt a keringésben. A beadás után nyolc nappal a vektor DNS-szekvenciáját magas koncentrációban mutatták ki a beinjektált izomban és a draináló nyirokcsomókban. Az injekció beadási helyén kívül a legmagasabb vektor DNS-kópiaszámot a májban és a vérben találták. A legalacsonyabb kópiaszámot az agyban, a tüdőben, a szívben és a be nem injektált izomcsoportokban találták. Az ivarmirigyekben és a reproduktív szervekben nagyon kis koncentrációban mutatták ki vektor DNS-kópiát. Idővel a reziduális vektor DNS-szintek magasak maradtak a beinjektált izomban és az inguinalis nyirokcsomókban, miközben a többi szervben egyenletesen csökkentek. A Glybera vektor DNS-szintje az ivarmirigyekben mérhető volt, de alacsonyabb, mint a többi nem célszervben.

Az immunszuppresszív szerekkel végzett egyidejű kezelés egereknél nem befolyásolta a biodisztribúciós mintázatot sem alacsony, sem magas dózis mellett. A biodisztribúciós mintázat nagyon hasonló volt a többi vizsgált fajéhoz (macskák és nyulak).

Klinikai farmakokinetika és testnedvekbe történő kiválasztás

A testnedvekbe történő kiválasztást a klinikai vizsgálatokban nyál-, vizelet- és ondóminták vételével értékelték. A CT-AMT-011-02-es vizsgálatban székletmintát is vettek. A Glybera vizsgálati résztvevőknek történt beadása után a legmagasabb vektor DNS-koncentrációkat a szérumban észlelték, ahonnan hetente egy-két logaritmusnyi clearance-et mutatott.

A vektor DNS a nyálban legfeljebb 12 hétig, a vizeletben legfeljebb 10 hétig és az ondóban legfeljebb 26 hétig volt kimutatható. Két beteg kivételével valamennyi vizsgálati alany kapott immunszuppresszív kezelést 12 hétig. Elméletileg elképzelhető, hogy az egyidejű immunszuppresszív kezelés megnyújtja a vírus DNS jelenlétét a szérumban, és a kiválasztódását a nyálban, a vizeletben és az ondóban.

A vektor DNS nagy koncentrációját figyelték meg az adagolás után 12 hónapig a Glybera célszövetében, a beinjektált lábizomban, a nem injektált izmokban azonban nem.

Farmakokinetika speciális populációk, például idős betegek/vesekárosodásban szenvedők stb. esetében

A Glybera-t közvetlenül a célszervbe, a vázizomba kell befecskendezni. A máj- és veseműködés, a citokróm P450-polimorfizmusok és az idősödés várhatóan nem befolyásolja a Glybera klinikai hatásosságát vagy biztonságosságát.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Glybera befecskendezésekor jól tolerálható volt az állatokon végzett valamennyi vizsgálat során, jelentős klinikai jelek nem voltak észlelhetők. Egereknél a klinikai dózis mellett a kórszöveti vizsgálat során helyi sejtes infiltrátumokat, valamint degeneráció és regeneráció jeleit észlelték a beinjektált izmokban, necrosis nélkül. Ezek a hatások dóziszfüggők voltak, de idővel regressziót mutattak. Ahogyan az várható volt, az összes állat ellenanyagot termelt az AAV proteinburok ellen.

Egereknél a párosodást megelőzően négy héttel végzett kezelés után nem észleltek anyai, magzati vagy fejlődési toxicitást. A magzatokban nem volt kimutatható vektor DNS sem a nőstény, sem a hím párosodás előtti kezelése után.

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek. Ugyanakkor a toxicitási vizsgálatok során nem észlelték a daganatok előfordulásának emelkedett gyakoriságát. Bár nincs teljesen megfelelő állatmodell a karcinogén hatás vizsgálatára, a toxikológiai adatok nem vetik fel a karcinogenitást.

6. GYÓGYSZERESZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Vízmentes dinatrium-foszfát
Kálium-klorid
Kálium-dihidrogén-foszfát
Nátrium-
klorid
Szacharóz
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap a lefagyasztott injekciós üvegek esetében.

A kiolvasztott gyógyszert azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, az injekciós üvegeket hűtőszekrényben, 2°C és 8°C között, fénytől védve kell tárolni, legfeljebb 8 órán át.

A kiolvasztott gyógyszert nem szabad ismét lefagyasztani.

Ha nem hűtőszekrényben tárolják, a gyógyszer a fecskendőben, fénytől védve, legfeljebb 25°C-os hőmérsékleten tárolható, maximum 8 órán át.

6.4 Különleges tárolási előírások

Az injekciós üveg fagyasztva (-25°C és -15°C között) tárolandó és szállítandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső dobozban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszközök a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

1 ml oldat szilikonizált klórbutil injekciós dugóval és lepattintható lemezzel lezárt, 2 ml-es injekciós üvegben (üveg).

Mindegyik előre formált, átlátszó, lezárt műanyag tok 2 vagy 3 egyedi injekciós üveget tartalmaz, nedvszívó lappal ellátva. A külső doboz a betegre jellemző dózisénynek megfelelően változó számú tokot tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az elkészítésre, kezelésre és megsemmisítésre vonatkozó utasítások

Lásd a genetikailag módosított organizmusokat tartalmazó gyógyszerek kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó helyi biológiai biztonságossági irányelveket.

A Glybera-val potenciálisan érintkezésbe került munkafelületeket és anyagokat legalább 10 percen át dekontaminálni kell a burokkal nem rendelkező vírusokkal szemben is határos, megfelelő vírusölő fertőtlenítőszerrel (például hipoklorit és klórt felszabadító készítmények).

A Glybera előkészítése a beadáshoz

A beadandó Glybera mennyiségének kiszámítása után (lásd 4.2 pont) a fecskendőbe történő felszívás előtt körülbelül 30-45 perccel a megfelelő számú egyszer használatos injekciós üveget a fagyasztóból ki kell venni, és szobahőmérsékleten (15°C - 25°C) hagyni kell őket felolvadni.

Az egyenletes elkeveredés biztosítása érdekében felolvasztás után kétszer óvatosan meg kell döntögetni mindegyik injekciós üveget. Meg kell nézni, hogy az injekciós üvegekben vannak-e szemcsék, és milyen a színük. A tiszta vagy enyhén opálos és színtelen oldat nem tartalmazhat látható részecskéket. Csak tiszta, színtelen, látható részecskéktől mentes oldatot szabad felhasználni. Ha egy injekciós üvegen sérülés jelei láthatók, akkor az injekcióhoz való fecskendőket nem szabad előkészíteni, és az injekció beadását el kell halasztani, valamint át kell ütemezni. A forgalomba hozatali engedély jogosultját azonnal értesíteni kell.

A Glybera-t személyre szabott csomagolásban szállítják, ezért pontosan a betegnek szükséges mennyiségű injekciós üveget fogja tartalmazni, amit a beteg testtömege alapján számítottak ki.

A kiszámított mennyiségű fecskendőt fel kell tölteni az injekciós üvegek felolvasztott tartalmával, fel kell címkézni, és olyan, fénytől védett tartályba kell helyezni a fecskendőket, amely alkalmas az intramuscularis injekciók betegnek történő beadási helyére történő szállítására.

Az injekciós üveg dugójából származó részecskék befecskendezésének elkerülése érdekében az injekciós üvegben lévő oldat két részletben történő felszívása miatt egy tűt kell használni a

felszíváshoz (és benne kell hagyni a dugóban), és külön tűt minden egyes fecskendőhöz.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Amszterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/791/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. október 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. **A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**
- E. **FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTTMEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 45 and 61
1105 BA Amszterdam
Hollandia

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Amszterdam
Hollandia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ÉGYEB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

Farmakovigilanciái rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.1 moduljában leírt farmakovigilanciái rendszer a gyógyszer forgalomba helyezése előtt és mindaddig működjön, amíg a gyógyszer forgalomban van.

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani. A gyógyszerkészítmény PSUR ciklusának a féléves benyújtási ciklust kell követnie, amíg a CHMP eltérően nem dönt.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a farmakovigilanciái illetve a hatásossági utánkövető tervben részletezett farmakovigilanciái tevékenységeket a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt kockázatkezelési tervnek, illetve annak az Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) által jóváhagyott frissített verzióiban foglaltaknak megfelelően elvégzi.

A CHMP-nek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó kockázatkezelési rendszerekről szóló irányelve szerint a soron következő időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (PSUR) benyújtásával egyidőben a frissített kockázatkezelési terv is benyújtandó.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- Olyan új információ esetén, amely hatással lehet az érvényben lévő biztonságossági előírásra, farmakovigilancia tervre vagy kockázat-minimalizálási tevékenységekre.
- Ha a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló újabb, meghatározó eredmények születnek, ezeket 60 napon belül be kell nyújtaniuk.
- Ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.

• **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles létrehozni egy betegség regisztert, amelyben a betegség epidemiológiájára és a familiáris LPL-hiányban szenvedő, Glybera-val kezelt betegek demográfiájára, valamint a biztonságossági és hatásossági eredményekre vonatkozó információkat gyűjtik. A regiszter vezetésének részleteiről az adott tagállam nemzeti illetékes hatóságával kell megegyezni.

A Glybera-val kezelt valamennyi beteget fel kell venni a regiszterbe. Továbbá, a klinikai vizsgálat keretében Glybera-val kezelt betegeket is fel kell venni a regiszterbe a vizsgálat végén. Az orvosokat arra kell ösztönözni, hogy olyan betegeket is felvegyenek a regiszterbe, akik familiáris LPL-hiányban szenvednek, de nem kapnak Glybera-kezelést.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell egyeznie a nemzeti illetékes hatóságokkal egy korlátozott hozzáférési program részleteire vonatkozóan, és országosan be kell vezetnie a programot a gyógyszer bevezetése előtt. A Glybera kizárólag olyan esetben adható ki, ha a beteg kezelésében résztvevő egészségügyi szakemberek megkapták az oktatócsomagot, és ha a gyógyszer felíró orvos megerősíti, hogy a beteg hozzájárul ahhoz, hogy felvegyék őt a regiszterbe.

Az egészségügyi szakembereknek szóló oktatócsomagot kiküldés előtt a nemzeti illetékes hatóságokkal kell egyeztetni, és a csomagnak az alábbi összetevőket kell tartalmaznia:

- kísérőirat (alkalmazási előírás, betegtájékoztató és betegfigyelmeztető kártya)
- egészségügyi szakembereknek szóló oktatócsomag
- betegeknek szóló oktatócsomag
- beteg eseménynaplója

1) A gyógyszerésznek szóló oktatócsomag, amely az alábbi kulcsfontosságú biztonsági elemeket tartalmazza:

- A készítmény átvételére és tárolására, elkészítési eljárására, és a Glybera kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó részletes irányelvek
- Iránymutatás annak biztosítása érdekében, hogy a betegek megkapják a csomagban található betegfigyelmeztető kártyát.

2) A betegek Glybera-val végzett kezelésében résztvevő orvosoknak és egyéb egészségügyi szakembereknek szóló oktatócsomag, amely az alábbi kulcsfontosságú biztonsági elemeket tartalmazza:

- A Glybera biztonságos kezelésére, alkalmazására és megsemmisítésére vonatkozó irányelvek
- A Glybera-val végzett kezelésre alkalmas betegek kiválasztására vonatkozó iránymutatás, beleértve az alábbiakat:
 - a kezelésre alkalmas betegek azonosításának érdekében a kezelés megkezdése előtt elvégzett genetikai tesztelés szükségessége
 - az injekciózás időpontjában a betegek nem kaphatnak thrombocytáaggregáció-gátló vagy egyéb véralvadásgátló gyógyszert
 - a fertőzés kizárásának szükségessége az immunosuppresszív kezelés megkezdése előtt
 - annak szükségessége, hogy valamennyi beteget bevonják a hosszú távú felügyeleti programba
- A regionális vagy spinális anaesthesia szükségessége
- Iránymutatás arra vonatkozóan, hogy a kezelés előtt és után immunosuppresszív kezelésre van szükség

- Iránymutatás arra vonatkozóan, hogy a kezelés megkezdésekor, valamint 6 és 12 hónappal a kezelés után mérni kell az immunválaszt
- Iránymutatás a Glybera intramuscularis beinjektálásával járó kockázatok megelőzésére vonatkozóan, beleértve hogy az injekciókat ultrahangos vagy elektrofiziológiás ellenőrzés mellett kell beadni
- Részletes utasítások az injekciók dózisára, számára és lokalizációjára vonatkozóan
- Iránymutatás a beteg utógondozására vonatkozóan, beleértve a láz ellenőrzését
- A Glybera alkalmazására és a terhesség megelőzésére vonatkozó információk.
- Annak szükségessége, hogy a betegeket el kell látni oktatócsomagokkal, és a kezelés előtt előzetes tájékoztatáson alapuló jóváhagyásukat kell kérni a regiszterbe való felvételükhöz
- Annak szükségessége, hogy a betegeket tájékoztassák az alábbiakkal kapcsolatban:
 - a mechanikus fogamzásgátló módszer szükségessége és időtartama
 - nem szabad szerveket, vért vagy sejteket adományozniuk
 - az alacsony zsírtartalmú diéta folytatásának és az alkoholfogyasztástól való tartózkodásnak a szükségessége
 - annak szükségessége, hogy a beteg mindig magánál tartsa a csomagban található betegfigyelmeztető kártyát
 - az eseménynapló használata
- A betegség regiszterre vonatkozó részletek:
 - hogy a felvétel kötelező a Glybera-val kezelt betegek számára
 - hogy a Glybera-val klinikai vizsgálat keretén belül kezelt betegeket fel kell venni a regiszterbe a vizsgálat végén
 - hogy, amikor csak lehetséges, az olyan betegeket is fel kell venni a regiszterbe, akik familiáris LPL-hiányban szenvednek, de nem kapnak Glybera-kezelést.
 - annak szükségessége, hogy a kezelés előtt ki kell kérni a beteg előzetes tájékoztatáson alapuló jóváhagyását
 - hogyan kell felvenni a betegeket – beleértve a Glybera-kezelést nem kapókat – a regiszterbe

3) A Glybera-val kezelt betegeknek szóló oktatócsomag, amely az alábbi kulcsfontosságú biztonsági elemeket tartalmazza:

- A Glybera-val végzett kezelési eljárásra vonatkozó információk
- Információk arra vonatkozóan, hogy a kezelés után mely objektív és szubjektív tüneteket kell ellenőrizni, beleértve az alábbiakat:
 - a hatásosság csökkenésére/megszűnésére utaló objektív és szubjektív tünetekre vonatkozó információk
 - az eseménynapló használata, és mit kell rögzíteni benne
- A Glybera hosszú távú követésének szükségessége, beleértve a regisztert is
- A terhesség megelőzésének szükségességére vonatkozó információ
- A mechanikus fogamzásgátló módszer szükségességére és időtartamára vonatkozó tanácsok
- Nem szabad szerveket, vért vagy sejteket adományozniuk
- Az alacsony zsírtartalmú diéta folytatásának és az alkoholfogyasztástól való tartózkodásnak a szükségessége
- Annak szükségessége, hogy a beteg mindig magánál tartsa a csomagban található betegfigyelmeztető kártyát

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles továbbá valamennyi gyógyszer-csomagba betegfigyelmeztető kártyát helyezni, melynek szövege a III. mellékletben olvasható.

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
<p>A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles létrehozni egy hosszú távú felügyeleti programot/betegség regisztert, amelyben a betegség epidemiológiájára és a Glybera-val kezelt betegek demográfiájára, valamint a biztonságossági és hatásossági eredményekre vonatkozó információkat gyűjtik.</p> <p>A nyilvántartásba vételt a megállapodás szerinti protokollnak megfelelően kell végezni.</p> <p>A klinikai vizsgálatokba (CT-AMT-010-01, CT-AMT-011-01, CT-AMT-011-02) bevont betegeket az LPLD regiszterben kell utánkövetni.</p> <p>A Glybera-val kezelt valamennyi beteget fel kell venni a regiszterbe, és az adatbázis növelésének céljából szisztematikusan kell gyűjteni az alábbi adatokat:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) hatásossági adatok, például biokémiai markerek, a normál orvosi gyakorlat részeként, és a pancreatitis gyakorisága és súlyossága, és 2) biztonságossági adatok, beleértve a Glybera és az LPL elleni immunogenitást. 3) a diétás naplóra és az életminőségre vonatkozó adatokat is rögzíteni kell. <p>Az LPL-hiány diagnózisát genetikai vizsgálattal igazolni kell. Minden egyes kezelt betegnél 15 éves követés javasolt.</p>	<p>A gyógyszer bevezetése előtt az egyes országokban</p> <p>PSUR/ éves újraértékelés</p>
<p>A posztprandiális chylomicron metabolizmus értékelése a Glybera-kezelés előtt, valamint 12 hónappal és 24 hónappal a kezelés után legalább 12 betegnél, akiket a CT-AMT-011.02 vizsgálatban résztvevő betegeken kívül kell kiválasztani, valamint nyolc egészséges személynél a második vizsgálatban.</p> <p>Az immunválasz értékelése a kezelés megkezdésekor, 6 hónap és 12 hónap után legalább 12 újonnan kezelt betegnél.</p> <p>A vizsgálatokat a megállapodás szerinti protokollnak megfelelően kell végrehajtani.</p> <p>A vizsgálatokba 2015. júniustól kezdődően évente legalább 4 vizsgálati alanyt kell bevonni.</p> <p>A vizsgálat eredményeit évente felül kell vizsgálni.</p>	<p>2022. december 31.</p>

Szintén be kell nyújtani a CT-AMT-011-01 vizsgálatba bevont valamennyi beteg immunválaszának validált teszt segítségével végzett újraértékelését. Meg kell egyezni a vizsgálatban használandó tesztről.	PSUR/ éves újraértékelés
--	-----------------------------

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

Blue box

1. A GYÓGYSZER NEVE

Glybera 3×10^{12} genomkópia/ml oldatos injekció
Alipogén tiparvovek

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Injekciós üvegenként 1 ml felszívható oldatot tartalmaz,
amely alipogén tiparvovek 3×10^{12} genomkópiáját (gk)
tartalmazza.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Kálium-klorid
Kálium-dihidrogén-foszfát
Nátrium-klorid
Dinátrium-foszfát
Szacharóz
Injekcióhoz való víz
A további információkért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
Betegspecifikus, elegendő számú injekciós üveget tartalmazó kiserelés, az egyes betegek dózísának megfelelően
Nedvszívó lapot is tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Intramuscularis alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Felbontást követően a fecskendőben eltartható: 8 órán át (elegendő hely esetén)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az injekciós üveg fagyasztva (-25°C és -15°C között) tárolandó és szállítandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz.

A fel nem használt gyógyszert a genetikailag módosított organizmusokra vonatkozó helyi előírások szerint kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61, 1105 BA Amszterdam, Hollandia.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/12/791/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÁTLÁTSZÓ, LEZÁRT MŰANYAG BURKOLATÚ CÍMKE (2 injekciós üveget tartalmazó csomag)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Glybera 3×10^{12} genomkópia/ml oldatos injekció
Alipogén tiparvovek

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

uniQure biopharma B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Intramuscularis alkalmazás

Használat előtt olvassa el a mellékelt
betegtájékoztatót!

Fagyasztva (-25°C és -15°C között) tárolandó.

Ez a készítmény genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz.

2 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÁTLÁTSZÓ, LEZÁRT MŰANYAG BURKOLATÚ CÍMKE (3 injekciós üveget tartalmazó csomag)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Glybera 3×10^{12} genomkópia/ml oldatos injekció
Alipogén tiparvovek

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

uniQure biopharma B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Intramuscularis alkalmazás

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Fagyasztva (-25°C és -15°C között) tárolandó.

Ez a készítmény genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz.

3 injekciós üveget tartalmazó kiserelés

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG FELIRAT

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Glybera 3×10^{12} genomkópia/ml oldatos injekció
Alipogén tiparvovek
Intramuscularis alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Fagyasztva (-25°C és -15°C között) tárolandó.

Ez a készítmény genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz.

Betegfigyelmeztető kártya

A kártya elülső oldalán található információk:

Glybera

Betegkártya sürgősségi helyzetre

Egyedi gyártási tétel szám:

Kezelés dátuma:

Az orvos neve:

Az orvos telefonszáma:

Beteg kódszáma:

A készítmény gyártója és engedélyének jogosultja:

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61

1105 BA Amszterdam

Hollandia

A hátoldalon található információk:

Információk a beteg számára: Mindig hordja magával ezt a kártyát. Mutassa be a kártyát egészségügyi dolgozóknak (orvos, nővér), ha konzultációra vagy kórházi kezelésre kerül sor.

Információk az egészségügyi szakemberek számára: A kártya tulajdonosának Glybera-t adtak be. Ez egy géntechnológiával készült az LPL-hiány kezelésére szolgáló készítmény, és genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz. A Glybera-t csak egyszeri adásra törzkönyvezték, és ismételt beadni nem szabad. A lehetséges nemkívánatos reakciók jelentésekor kérjük, hogy tüntesse fel a kártya elülső oldalára nyomtatott egyedi gyártási számot. A kártya tulajdonosa nem adományozhat vért, szervet vagy szöveteket, és a Glybera-kezelés után legalább 12 hónapig mechanikus fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Glybera 3×10^{12} genomkópia/ml oldatos injekció

Alipogén tiparvovek

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdenék adni Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.
- Ön betegkártyát kapott kezelőorvosától. Olvassa figyelemmel, és tartsa be a hozzá kapcsolódó utasításokat.
- Ha konzultációra megy vagy kórházba kerül, mutassa meg ezt a kártyát az Önt ellátó egészségügyi szakembereknek (orvos, nővér). Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Glybera és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Glybera beadása előtt
3. Hogyan kell beadni a Glybera-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Glybera-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Glybera és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Glybera egy génterápiás gyógyszert, alipogén tiparvoveket tartalmaz, amely egy gént juttat a szervezetbe egy genetikai hiányosság korrigálása céljából. A lipidmódosító gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Glybera egy meghatározott örökletes betegség, az ún. „lipoprotein -lipáz-hiány (LPLD)” kezelésére szolgál.

A lipoprotein-lipáz (LPL) a szervezetben természetesen előforduló anyag (pontosabban enzim), amely a vérben lévő bizonyos zsírok szintjét szabályozza. Lipoprotein-lipáz hiány esetén ez az enzim genetikai rendellenesség miatt hiányzik. A betegségben szenvedő egyéneknél nagyon magas zsírszintek alakulnak ki a vérben (hiperkilomikronémia).

A Glybera-t olyan felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák, akiknél lipoprotein-lipáz hiányt (LPLD) diagnosztizáltak, és a zsírszegény étrend ellenére súlyos vagy többszöri hasnyálmirigy-gyulladás (pankréatitisz) alakul ki. Az LPL-hiány diagnózisát genetikai vizsgálattal igazolni kell. Ön csak akkor fog Glybera-t kapni, ha a vérben kimutatható mértékben található meg az LPL fehérje.

2. Tudnivalók a Glybera beadása előtt

Nem kaphat Glybera-t:

- ha allergiás az alipogén tiparvovekre vagy a Glybera (6. pontban [„További információk”] felsorolt)
- egyéb összetevőjére.
- ha az immunrendszere nem működik megfelelően
- ha fokozott Önnél a vérzés kockázata és/vagy valamilyen izombetegségben szenved
- ha Ön fogamzásgátló tablettát szed

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, vagy ha azok megítélésében bizonytalan, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt megkapná a Glybera-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- Fontos, hogy Ön megbeszélje kezelőorvosával és teljesen megértse a kezelés előnyeit és kockázatait.
- Mielőtt bevennie azokat a gyógyszereket, amelyek gyengítik a szervezet védekező rendszerét (immunszuppresszánsok), és mielőtt megkapná a Glybera-t, fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen fennálló fertőzése van. Lásd még a 3. pontot: „Hogyan kell alkalmazni a Glybera-t?”.
- A Glybera egy génterápiás készítmény. Genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz. A gyógyszert tartalmazó sejtek terjedésének elkerülése érdekében a Glybera-kezelés után nem adhat vért, és nem adhat szervet, szövetet vagy sejteket átültetés céljából.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha cukorbetegségben szenved.
- Továbbra is be kell tartania a zsírszegény és alkoholmentes étrendet. Azoknak, akiknél lipoprotein-lipáz hiányt állapítottak meg, tanácsos gondosan ügyelniük az étrendre mind a Glybera-kezelés előtt, mind utána. Korlátozni kell a „szokásos étrendi zsirok” bevitelét, és nem ihatnak alkoholt.

További ellenőrző tesztek

Kismennyiségű vért vesznek majd Öntől a kezelés előtt valamint a kezelés után 6 és 12 hónappal, hogy felmérjék, hogyan reagál az Ön immunrendszere (védekező rendszere) a Glybera-kezelésre.

Gyermekek és serdülők

A Glybera nem javasolt gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők számára.

Egyéb gyógyszerek és a Glybera

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vénynélkül kapható készítményeket is. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát a Glybera beadása **előtt**, ha a következő gyógyszereket szedi:

- véralvadást befolyásoló gyógyszert, pl. acetilszalicilsavat (más néven aszpirint). Ez egy olyan anyag, amely jelen van a fájdalomcsillapításra és lázcsillapításra használt sokféle gyógyszerben, valamint a véralvadás gátlására alkalmazott ún. antikoagulánsokat, mint a warfarin és a heparin. Ezek a gyógyszerek a lábba adott injekciók beadása előtt legalább egy hétig, illetve az injekciók beadása után egy napig nem alkalmazhatók. Ha a Glybera beadása előtt vagy azzal egyidőben alkalmazza ezeket a gyógyszereket, az injekciók beadási helyén nemkívánatos véraláfutás vagy vérzés alakulhat ki.
- Szájon át szedhető fogamzásgátlók (lásd 2. pont, „Ne alkalmazza a Glybera-t”)

A Glybera egyidejű alkalmazása alkohollal

Azoknak, akiknél lipoprotein-lipáz hiányt állapítottak meg, tanácsos gondosan ügyelniük az étrendre mind a Glybera kezelés előtt, mind utána. Ők nem ihatnak alkoholt.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, bármilyen gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Glybera alkalmazása általában nem javasolt a terhesség alatt. Nagyon korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre arról, hogy a Glybera mennyire biztonságos terhes nőknél.

- Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy ha szeretne teherbe esni. A kezelőorvosa mérlegeli, hogy a Glybera terhesség alatti alkalmazásával az Önnél várható előnyök meghaladják-e a babát érintő kockázatokat.
- A kezelés alatt és a kezelést követően legalább 12 hónapig használjon megfelelő mechanikus fogamzásgátlót, például óvszert a terhesség megelőzésére. Ne szedjen fogamzásgátló tablettát, mivel ez súlyosbíthatja a betegséget. Óvszert kell használni, hogy a lehető legkevesebb Glybera jusson át az Ön vagy partnere szervezetébe.
- Ha mégis teherbe esik a Glybera-val végzett kezelés alatt, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Nem ismeretes, hogy a Glybera bejut-e az anyatejbe vagy sem. A szoptatás nem javasolt a Glybera-val folytatott kezelés alatt.

Férfi betegeknek óvszert kell használniuk a Glybera-injekció beadása után legalább 12 hónapig. Az óvszer használata csökkenti a nő szervezetébe jutó Glybera mennyiségét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Glybera alkalmazását követően gyakran figyeltek meg szédülést. Vegye ezt figyelembe, amikor gépjárművet vezet vagy gépet kezel. Beszélje meg kezelőorvosával.

Fontos információk a Glybera egyes összetevőiről

A Glybera nátriumot és káliumot tartalmaz. A szervezetébe jutó nátrium és kálium mennyisége attól függ, hogy hány injekcióra van szüksége. Ezt a kezelőorvosa az Ön testsúlya alapján számolja majd ki.

Ezt figyelembe kell vennie, ha Önnek sószegény étrendet írtak elő.

A gyógyszer egy adagja, melyet 27-60 helyre szúrnak be, 1 mmol-nál (39 mg) kevesebb káliumot tartalmaz, vagyis lényegében káliummentes.

3. Hogyan kell beadni a Glybera-t?

A Glybera-kezelést olyan orvos fogja felügyelni, aki az Ön betegségének ellátására szakosodott, az injekciókat pedig szakképzett és gyakorlott orvos vagy nővér adja be.

A Glybera-t egyetlen kezelési eljárás alkalmával, kórházban kapja majd meg. Ennek során egy injekciósorozatot (27–60 injekciót) kap, elosztva mindkét alsó végtagjának comb- és lábszárizmaiba. Az Önnek szükséges adagot, amely a testsúlyától függ, a kezelőorvosa számolja ki.

Mivel a Glybera-terápia folyamata során az injekciót igen sok helyre elosztva adják be, ezért a Glybera-injekciók beadása előtt helyi érzéstelenítőt fog kapni a gerincébe (ez csak a lábakat érzésteleníti), vagy egy lokalizáltabb érzéstelenítést. A kezelőorvosa megbeszéli majd Önnel az érzéstelenítést és alkalmazásának módját.

Miután beadták Önnek a Glybera-t, sárga elszíneződést észlelhet a lábán. Ezt az elszíneződést a jód okozza, amelyet a láb bőrének megtisztítására (sterilizálására) használnak a gyógyszer alkalmazása előtt. Ez rövid idő alatt elhalványul. Néhány órára vagy egy éjszakára a kórházban kell maradnia, hogy ellenőrizhessék, nem okozott-e a gyógyszer vagy az érzéstelenítőszer Önnél mellékhatásokat.

A Glybera-t egyetlen terápiás eljárás alatt adják be Önnek. Az első terápiás eljárást követően nem javasolt a Glybera ismételt beadása.

Fontos, hogy amikor először kapja a Glybera-t, a szervezet immunrendszere (védekezőrendszere) ne aktiválódjon. Ennek elkerülésére kezelőorvosa fel fog írni Önnek olyan gyógyszert is, amely csökkenti az immunrendszer működését (immunszuppresszánsnak nevezik). Ezt a Glybera-injekció

beadása előtt 3 nappal kell elkezdnie, és azt követően 12 hétig kell szednie. Ilyen immunszuppresszánsok például a ciklosporin és a mikofenolát-mofetil. Ezen kívül a Glybera alkalmazása előtt fél órával metilprednizolont is adhatnak. Fontos, hogy ezeket a gyógyszereket az adott utasításoknak megfelelően szedje. Ne hagyja abba a szedését anélkül, hogy beszélt volna kezelőorvosával.

Ha további tájékoztatást szeretne arról az immunszuppresszánsról, amelyet szedni fog, forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több Glybera-t alkalmazott

Mivel ezt a gyógyszert orvos adja be, nem valószínű, hogy az előírtnál többet kap belőle. Ha egy adott helyre tévedésből két adagot adnak be, ez további helyi reakciókat okozhat, például véraláfutást vagy érzékenységet. Ezeket a kezelőorvosa megfelelően kezeli.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Glybera is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- fájdalom a láb(ak)ban (végtagfájdalom)
- megemelkedett testhőmérséklet
- fáradtság (kimerültség)
- fejfájás
- véraláfutások a comb és a lábszár izmaiban az injekciók következtében. Ezek csak rövid ideig tartanak.
- az izomban lévő kreatin-kináz enzim emelkedett vérszintje

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- hasi fájdalom
- hányinger
- székrekedés
- hidegrázás
- láz
- izomfájdalom és ízületi sajgás, fájdalom és merevség
- légzési nehézség, mellkasi fájdalom belégzésnél, és szívdobogás érzése, amelyet a tüdő fő véredényének elzáródása okozhat
- égő érzés
- magas vérnyomás
- olyan érzés, mintha rovarok futkosnának a bőrön (vagy a bőr alatt)
- vízvisszatartás
- csökkent étvágy
- szédülés
- bőrkiütés
- izomgörcsök
- kábaság
- fokozott szőrnövekedés
- kellemetlenség, duzzanat, kiütés és fájdalom az injekció beadásának helyén.

Az immunszuppresszánsok mellékhatásai

A Glybera-kezelés kiegészítéseként más gyógyszereket, ún. immunszuppresszánsokat is fognak adni Önnek (lásd a 3. pontot: „Hogyan kell alkalmazni a Glybera-t?”). Fontos, hogy megkérdezze

kezelőorvosát ezeknek a kiegészítő gyógyszereknek a mellékhatásairól. A kezelőorvosnak át kell adnia Önnek azon immunszuppresszánsok betegtájékoztatóját (olyan, mint ez), amelyeket majd szednie kell. Ne hagyja abba a szedését anélkül, hogy beszélt volna a kezelőorvosával.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Glybera-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza a Glybera-t. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az injekciós üvegeket fagyasztva, -25°C és -15°C között kell tárolni és szállítani.

Az eredeti csomagolásban tárolandó a fénytől való védelem érdekében.

A kiolvasztott gyógyszert azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, az injekciós

üvegeket hűtőszekrényben, 2°C és 8°C között, fénytől védve kell tárolni, legfeljebb 8 órán át.

Ha nem hűtőszekrényben tárolják, a gyógyszer a fecskendőben, fénytől védve, legfeljebb 25°C -os hőmérsékleten tárolható, maximum 8 órán át.

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz, és az ilyen gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell megsemmisíteni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Glybera?

A készítmény hatóanyaga az alipogén tiparvovek.

Az alipogén tiparvovek injekciós üveg 1 ml oldatot tartalmaz, amely 3×10^{12} genomkópiát (gk) tartalmaz.

Mindegyik betegspecifikus csomag megfelelő mennyiségű injekciós üveget tartalmaz ahhoz, hogy 1×10^{12} gk/testtömeg-kg dózist lehessen beadni betegenként.

Egyéb összetevők: dinátrium-foszfát, kálium-klorid, kálium-dihidrogén- foszfát, nátrium-klorid, szacharóz és injekcióhoz való víz.

Milyen a Glybera külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Glybera tiszta vagy enyhén opálos, színtelen oldatos injekció, amely szilikonizált injekciós dugóval és lepattintható lemezzel lezárt, átlátszó injekciós üvegben kerül forgalomba.

Mindegyik előre formált, átlátszó, lezárt műanyag tok 2 vagy 3 injekciós üveget tartalmaz nedvszívó lappal ellátva. A beteg számára egyedileg összeállított csomag eltérő számú tokot tartalmaz a beteg testsúlyától függően.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

uniQure biopharma B.V., Meibergdreef 61, 1105 BA Amszterdam, Hollandia.

Gyártó

uniQure biopharma B.V., Meibergdreef 61, 1105 BA Amszterdam, Hollandia.

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Chiesi SA/NV
Tél/Tel: +32 2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.
Tel: + 420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

Chiesi España, S.A
Tel: + 34 93 494 8000

France

Chiesi SAS
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ireland

Chiesi Ltd
Tel: + 44 0161 4885555

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: + 46 8 753 35 20

Italia

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi SA/NV
Tél/Tel: +32 2 788 42 00

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: + 46 8 753 35 20

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

United Kingdom
Chiesi Ltd
Tel: + 44 0161 4885555

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján: (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezeléseikre vonatkozó információt tartalmazó honlapok linkjei is megtalálhatók.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembernek szólnak:

A Glybera-kezelést, teljes körűen megbeszélve azt a beteggel, csak olyan orvos rendelheti el, illetve olyan orvos felügyelete mellett alkalmazhatják, aki jártas az LPL-hiányban szenvedő betegek kezelésében és génterápia adásában. A beadást követő anafilaxiás reakció előfordulása esetére a Glybera beadása során a megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek mindig azonnal elérhetőnek kell lennie.

Adagolás

A Glybera maximális beadható összdózisa 1×10^{12} gk/testtömeg-kg.

A Glybera-t csak egyszeri adásra törzkönyvezték. Nincsenek rendelkezésre álló adatok a Glybera ismételt alkalmazásáról, ezért a Glybera ismételten nem adható.

A Glybera-t az alsó végtagokba egyszerre beadott intramuscularis injekciók sorozataként kell alkalmazni. Az adag injekciózasi helyenként $1,5 \times 10^{12}$ gk vagy 0,5 ml oldatos injekció. Az egyes injekciózasi helyeknél egy, 1 ml-es, egyértelmű, 0,5 ml-es mennyiségi jelekkel ellátott fecskendőket kell használni. A térfogatnak injekciózasi helyenként tilos meghaladnia a 0,5 ml-t. A fecskendőket tilos többször használni.

A kezelést a neutralizáló antitestek, valamint a kiindulási, illetve a kezelést követő 6 és 12 hónapos AAV1 és LPL^{S447X} elleni T-sejt válasz mérésével ellenőrizni kell.

A Glybera csak akkor alkalmazható, ha az LPL-hiány diagnózisát megfelelő genetikai teszt segítségével megerősítették.

Az injekciós üvegek számának kiszámításához a beteg testtömegének egész kg-ra kerekítése az irányadó. A beteg testtömegét el kell osztani 3-mal, és felkerekíteni a következő egész számra.

Ez a beadandó injekciós üvegek száma.

A beinjekciózandó helyek és a fecskendők számának meghatározásához a beteg testtömegének egész kg-ra kerekítése az irányadó. A beteg testtömegét el kell osztani 3-mal, majd kerekítés nélkül meg kell szorozni 2-vel, és végül felkerekíteni a következő egész számra. Ez adja meg a beinjekciózandó helyek számát és a beteg kezeléséhez – injekciózási helyenként 0,5 ml térfogat beadásához – szükséges (egyenként 0,5 ml oldattal feltöltött) fecskendők összmenyiségét.

Az alábbi táblázatban láthatók példák a szokásos adagolási rendre a betegek testtömege alapján:

Testtömeg (kg)	Az injekciós üvegek száma (1 ml)	Az 1 ml-es (egyenként 0,5 ml oldattal feltöltött) fecskendők száma	A beinjekciózandó helyek száma
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

A Glybera beadása előtti harmadik naptól a beadást követő 12 héten át immunszuppresszív kezelést kell alkalmazni: ciklosporin (3 mg/kg/nap) és mikofenolát-mofetil (2 x 1 g/nap) javasolt.

Továbbá a Glybera-injekció beadása előtt fél órával 1 mg/ttkg metilprednizolont kell adni intravénás bólusban.

Gyermekek

A Glybera biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Időskorúak

A Glybera időskorúaknál történő alkalmazásával kapcsolatosan kevés a tapasztalat. Az időskorú populációban a Glybera adagjának módosítása nem szükséges.

Szükségessé válhat az immunszuppresszáns dózisának módosítása.

Vesekárosodás vagy májkárosodás

A Glybera májkárosodásban vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatosan kevés a tapasztalat.

A Glybera dózisának módosítása nem szükséges.

Az alkalmazás módja

Az intramuscularis injekció beadásakor a beteg több 0,5 ml-es injekciót kap (egy injekciót fecskendőnként) mindkét alsó végtagjának comb- és lábszárizmaiba elosztva, aseptikus körülmények között, például jódot alkalmazva.

A beadandó injekciók száma miatt az intramuscularis beadás előtt spinalis vagy regionális anaesthesia javasolt. Amennyiben ilyen eljárás ellenjavallt, mély sedatio javasolt helyette.

A Glybera-t semmilyen körülmények között nem szabad intravascularisan beadni.

Az intramuscularis injekciózás biztosítása érdekében javasolt az injekciókat ultrahangos vagy

elektrofiziológias ellenőrzés mellett beadni.

Az alkalmazásra, kezelésre és megsemmisítésre vonatkozó utasítások

Lásd a genetikailag módosított organizmusokat tartalmazó gyógyszerek kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó helyi biológiai biztonságossági irányelveket.

A Glybera-val potenciálisan érintkezésbe került munkafelületeket és anyagokat legalább 10 percen át dekontaminálni kell a burokkal nem rendelkező vírusokkal szemben is határos, megfelelő vírusölő fertőtlenítőszerrel (például hipoklorit és klórt felszabadító készítmények).

A Glybera előkészítése a beadáshoz

A beadandó Glybera mennyiségének kiszámítása után (lásd az adagolásra vonatkozó részt) a fecskendőbe történő felszívás előtt körülbelül 30-45 perccel a megfelelő számú egyszer használatos injekciós üveget a fagyasztóból ki kell venni, és szobahőmérsékleten (15°C -25°C) hagyni kell őket felolvadni.

Az egyenletes elkeveredés biztosítása érdekében felolvasztás után kétszer óvatosan meg kell döntögetni mindegyik injekciós üveget. Meg kell nézni, hogy az injekciós üvegekben vannak-e szemszék, és milyen a színük. A tiszta vagy enyhén opálos és színtelen oldat nem tartalmazhat látható részecskéket. Csak tiszta, színtelen, látható részecskéktől mentes oldatot szabad felhasználni. Ha egy injekciós üvegen sérülés jelei láthatók, akkor az injekcióhoz való fecskendőket nem szabad előkészíteni, és az injekció beadását el kell halasztani, valamint át kell ütemezni. A forgalomba hozatali engedély jogosultját azonnal értesíteni kell.

A Glybera-t személyre szabott csomagolásban szállítják, ezért pontosan a betegnek szükséges mennyiségű injekciós üveget fogja tartalmazni, amit a beteg testtömege alapján számítottak ki.

A kiszámított mennyiségű fecskendőt fel kell tölteni az injekciós üvegek felolvasztott tartalmával, fel kell címkézni, és olyan fénytől védett tartályba kell helyezni a fecskendőket, amely alkalmas az intramuscularis injekciók betegnek történő beadási helyére történő szállítására.

Az injekciós üveg dugójából származó részecskék befecskendezésének elkerülése érdekében az injekciós üvegben lévő oldat két részletben történő felszívása miatt egy tűt kell használni a felszíváshoz (és benne kell hagyni a dugóban), és külön tűt minden egyes fecskendőhöz.