

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Glybera 3×10^{12} genoma kopiju/ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1. Vispārējs apraksts

Alipogēna tiparvovecs (*alipogene tiparvovec*) vektorā satur cilvēka lipoproteīnu lipāzes (LPL) gēna variantu LPL^{S447X}. Vektors ietver proteīna apvalku, kas atvasināts no adeno asociētā vīrusa serotipa 1 (AAV1), citomegālijas vīrusa (CMV) promoteru, murkšķa hepatīta vīrusa pēctranskripcijas regulācijas elementu un no AAV2 atvasinātus apvērstus terminālos atkārtojumus. Alipogēna tiparvovecu ražo, izmantojot insektu šūnas un rekombinantu bakulovīrusa tehnoloģiju.

2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Katrs alipogēna tiparvoveca flakons satur 1 ml ekstrahējama šķīduma, kurš satur 3×10^{12} genoma kopiju (gk).

Katrs pacientam speciāli paredzētais iepakojums satur pietiekamu daudzumu flakonu, lai katra pacienta deva veidotu 1×10^{12} LPL^{S447X} gk/kg ķermeņa masas.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur no 47,5 mg nātrija katrā ievadīšanas reizē 27 injekcijas vietās līdz 105,6 mg nātrija katrā ievadīšanas reizē 60 injekcijas vietās.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs līdz viegli lāsmojošs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Glybera ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem, kuriem diagnosticēts ģimenē pārmantots lipoproteīnu lipāzes deficīts (LPLD) un kuriem, neskatoties uz tauku ierobežojumu diētā, radušās smagas vai vairākkārtējas pankreatīta lēkmes. LPLD diagnoze ir jāapstiprina, veicot ģenētiskas pārbaudes. Indikācija attiecas tikai uz pacientiem, kuriem LPL proteīns ir nosakāmā līmenī (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Glybera jālieto tikai tādā gadījumā, ja LPLD diagnoze apstiprināta ar atbilstošām ģenētiskajām pārbaudēm (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Glybera terapija jāordinē un jāvada ārsta uzraudzībā, kurš ir kompetents LPLD pacientu ārstēšanā un gēnu terapijas pielietošanā, pilnā apmērā apspriežoties ar pacientu. Glybera ievadīšanas laikā vienmēr jābūt viegli pieejamai atbilstošai medicīniskajai palīdzībai un uzraudzībai gadījumiem, ja pēc zāļu lietošanas rodas anafilaktiskas reakcijas.

Devas

Glybera ievadīšanas kopējā maksimālā deva ir 1×10^{12} gk/kg ķermeņa masas.

Glybera ir apstiprināts lietošanai tikai vienam terapijas kursam. Nav pieejami dati par atkārtotu Glybera ievadīšanu, tādēļ Glybera nedrīkst ievadīt atkārtoti.

Glybera ievada vienu reizi intramuskulāru injekciju sērijas veidā kājās. Deva injekcijas vietā ir $1,5 \times 10^{12}$ gk vai 0,5 ml injekciju šķīduma. Katrā injekcijas vietā jāizmanto viena 1 ml šļirce ar skaidriem 0,5 ml tilpuma marķējumiem. Ievadīšanas daudzums vienā injekcijas vietā nedrīkst pārsniegt 0,5 ml. Šļirci nedrīkst izmantot vairāk par vienu reizi.

Ārstēšana ir jānovēro, nosakot neitralizējošo antivielu un T-šūnu reakciju uz AAV1 un LPL^{S447X} un T-šūnu reakciju salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni un arī 6 un 12 mēnešus pēc terapijas.

Lai aprēķinātu flakonu skaitu, pacienta ķermeņa masu nosaka, noapaļojot līdz nākamam veselam kilogramam. Pacienta ķermeņa masu jādala ar 3, un jānoapaļo līdz nākamam veselam skaitlim. Tas ir ievadāmo flakonu skaits.

Lai aprēķinātu injekciju vietu un šļircu skaitu, pacienta ķermeņa masu nosaka, noapaļojot līdz nākamam veselam kilogramam. Pacienta ķermeņa masu jādala ar 3, tad šis skaitlis, nenoapaļojot to, jāpareizina ar 2 un jānoapaļo līdz nākamam veselam skaitlim. Šis skaitlis norāda injekcijas vietas un kopējo nepieciešamo šļircu (katra uzpildīta ar 0,5 ml) skaitu pacienta ārstēšanai.

Turpmāk ievietotajā tabulā norādīts tipisku devu plānojums, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu:

Ķermeņa masa	Flakonu skaits (1ml)	1 ml šļircu (katra uzpildīta ar 0,5 ml) skaits	Injekcijas vietu skaits
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

Trīs dienas pirms un 12 nedēļas pēc Glybera ievadīšanas ir jāveic terapija ar imūnsupresīviem līdzekļiem; ir ieteicams lietot ciklosporīnu (3 mg/kg/dienā) un mikofenolāta mofetilu (2 x 1 g/dienā). Turklāt pusstundu pirms Glybera injicēšanas intravenozi bolus veidā jāievada metilprednizolona 1 mg/kg (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki pacienti

Pieejami ierobežoti dati par Glybera lietošanu gados vecākiem pacientiem. Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Var būt nepieciešams pielāgot imūnsupresantu devu.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

Ir ierobežota pieredze par Glybera lietošanu pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem. Glybera devas pielāgošana nav nepieciešama.

Ievadīšanas veids

Lietojojot intramuskulāras injekcijas, pacients saņems vairākas injekcijas pa 0,5 ml (katrā šļircē viena injekcija) gan augšstilbu, gan apakšstilbu muskuļos, ievērojot aseptiskus nosacījumus, piemēram, lietojot jodu.

Pirms intramuskulāras ievadīšanas ir ieteicams veikt spinālu vai reģionālu anestēziju nepieciešamo injekciju skaita dēļ. Ja pastāv šādas procedūras kontrindikācijas, tās vietā ir ieteicams izmantot dziļu sedāciju.

Glybera nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt intravaskulāri (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lai nodrošinātu, ka injekcijas tiek izdarītas intramuskulāri, tās ir ieteicams veikt ultraskaņas vai elektrofizioloģiskas ierīces kontrolē.

Norādījumi par lietošanu, rīkošanos un likvidēšanu ir sniegti 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ajām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām Glybera palīgvielām.
- Imūndeficīta stāvoklis
- Ņemot vērā nepieciešamo lielo intramuskulāro injekciju skaitu, nedrīkst ārstēt pacientus, kuriem ir palielināts asiņošanas risks (piemēram, trombocitopēnija) un muskuļu slimība (piemēram, miozīts).
- Glybera injekciju veikšanas laikā, vismaz vienu nedēļu pirms injekciju veikšanas un vienu dienu pēc injekcijas nedrīkst vienlaicīgi lietot antikoagulantus vai citus antitrombotiskus zāļu līdzekļus.
- Perorālu kontracepcijas līdzekļu lietošana (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus. Jāievēro vietējie bioloģiskie drošuma noteikumi, kuri ir attiecināmi uz šādiem produktiem (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Glybera drīkst ievadīt tikai pacientiem ar LPL proteīna masu vismaz 5% apmērā no normālā līmeņa. LPL proteīnu masa jānosaka ar ELISA vai līdzvērtīgām metodēm. LPL proteīna masa jānovērtē pacienta asins paraugā, salīdzinot to ar kontroles paraugu, kas iegūts no veseliem brīvprātīgajiem.

Diēta

Ārstēšana ar Glybera nenovērš akūta pankreatīta lēkmes. Pacienti ir ieteicams turpināt savas diētas ar zemu tauku saturu ievērošanu un atturēties no alkohola lietošanas.

Diabēta pacienti

Par diabēta pacientiem ir pieejami ierobežoti dati. Cukura diabēts ir bieži novērojams pacientiem, kuriem konstatē vissmagākos LPLD simptomus. Ārstam ir rūpīgi jāapsver tādu diabēta pacientu ārstēšanas iespēja, kuriem ir LPLD.

Imūnsupresīvie līdzekļi (skatīt 5.2. apakšpunktu)

Tieši pirms imūnsupresantu terapijas uzsākšanas un pirms Glybera injicēšanas jāpārbauda, vai pacientam nav jebkāda veida aktīvas infekcijas simptomu, un šādas infekcijas gadījumā terapijas uzsākšana jāatliek, līdz pacients izveseļojies.

Trombemboliski notikumi

LPLD ir saistīts ar hiperviskoziātes/hiperkoagulācijas stāvokli. Spinālā anestēzija un liels intramuskulāro injekciju skaits vēl vairāk var palielināt (tromb)embolijas rašanās risku, ievadot Glybera, un tuvākajā laikā pēc ievadīšanas. Pirms Glybera ievadīšanas ir ieteicams novērtēt katra atsevišķā pacienta risku raksturojošos rādītājus. Ievērojiet vietējās un starptautiskās profilakses vadlīnijas (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Šūnu un audu nodošana

Ārstētie pacienti nedrīkst nodot pārliešanai asinis, orgānus, audus un šūnas transplantācijai. Šī informācija ir ietverta arī Glybera pacienta brīdinājumā kartē.

Kreatīnkināze serumā

Glybera lietotājiem var rasties kreatīnkināzes aktivitātes palielināšanās serumā, kuru var novērot apmēram 2 nedēļas pēc lietošanas, un tā sasniedz maksimumu apmēram 8. nedēļā, bet 26. nedēļā atgriežas sākotnējā līmenī. Vienam pacientam saistībā ar kreatīnkināzes aktivitātes palielināšanos serumā attīstījās mioglobīnūrija.

Muskuļu biopsijās, kuras ieguva līdz 52 nedēļām pēc Glybera lietošanas, novēroja limfocītu un makrofāgu infiltrātus. Ilgtermiņa sekas šai šūnu infiltrācijai nav zināmas.

Nātrijs saturs un kālija saturs

Šīs zāles satur no 47,5 mg nātrija katrā ievadīšanas reizē 27 injekcijas vietās līdz 105,6 mg nātrija katrā ievadīšanas reizē 60 injekcijas vietās. Tas jāņem vērā, ievadot pacientiem, kuri ievēro diētu ar kontrolētu nātrija saturu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol kālija (39 mg) katrā ievadīšanas reizē 27-60 injekcijas vietās; t.i. būtībā tās ir „kāliju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti citi preklīniski un klīniski mijiedarbības pētījumi ka tikai ar mikofenolāta mofetilu un ciklosporīnu.

Laikā, kad veic Glybera injekcijas, nedrīkst vienlaicīgi lietot antikoagulantus vai citus antitrombotiskus zāļu līdzekļus. Pirms Glybera ievadīšanas jāuzsāk asiņošanas rādītāju koriģēšana. Antitrombotiskus zāļu līdzekļus vai citus antikoagulantus nedrīkst lietot vismaz vienu nedēļu pirms injekcijām kājās un vienu dienu pēc injicēšanas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

LPLD pacientiem (skatīt 4.3. apakšpunktu) perorālu kontracepcijas līdzekļu lietošana ir kontrindicēta, jo tā var izraisīt pamatslimības paasināšanos.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka vismaz 12 mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (9 mēnešus pēc imūnsistēmu nomācošu līdzekļu lietošanas beigšanas) izmantot drošas kontracepcijas barjermetodes, kas atbilst imūnsistēmu nomācošu līdzekļu lietošanas vadlīnijām. Tāpēc tiek ieteikta kontracepcijas barjermetožu lietošana vismaz 12 mēnešus pēc Glybera ievadīšanas.

LPLD pacientiem (skatīt 4.3. apakšpunktu) perorālu kontracepcijas līdzekļu lietošana ir kontrindicēta, jo tā var izraisīt pamatslimības paasināšanos.

Vīriešu kārtas pacientiem, ieskaitot pacientus, kuriem veikta vazektomija, vismaz 12 mēnešus pēc Glybera ievadīšanas ir ieteicams izmantot barjermetodi.

Grūtniecība

Ir pieejami ļoti ierobežoti dati par Glybera lietošanu sievietēm grūtniecības laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu ietekmi saistītu ar grūtniecību vai embrija/augļa attīstību, ko izraisījusi Glybera (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Glybera nedrīkst lietot grūtniecēm, tas pieļaujams vienīgi gadījumos, kad iespējamais ieguvums mātei ir lielāks nekā iespējamais risks auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Glybera izdalās cilvēka pienā. Glybera nedrīkst lietot sievietēm krūts barošanas periodā, ja viņas turpina barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Klīniskie dati par Glybera ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav izvērtēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Glybera nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus; pēc Glybera ievadīšanas bieži tika novērots reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kas izjūt reiboņus, tiek ieteikts nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots visbiežāk, ir sāpes ekstremitātēs, kas radās apmēram vienai trešdaļai pacientu. Vienam pacientam diagnosticēta plaušu embolija 7 nedēļas pēc terapijas. Ņemot vērā mazo pacientu populāciju un pacientu skaitu grupā, konstatētās nevēlamās blakusparādības un nopietnās nevēlamās reakcijas nesniedz pilnīgu priekšstatu par šādu notikumu raksturu un to rašanās biežumu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas, izmantojot MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju un sastopamības biežumu. Ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas nopietnības samazināšanās secībā.

Orgānu sistēma pēc MedDRA klasifikācijas	Ļoti bieži	Bieži
Vielmaiņu un uztures traucējumi		Samazināta apetīte

Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Dedzināšanas sajūta, reibonis, tirpas, sajūta, ka radīšies samaņas zudums
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Ar fizisku slodzi saistīta dispnoja, plaušu embolija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā, slikta dūša, aizcietējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi		Apmatojuma patoloģiska augšana, plauktu- pēdu eritrodizestēzijas sindroms, izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Sāpes ekstremitātēs	Artrīts, diskomforta sajūta locēkļos, muskuļu spazmas, muskuļu sasprindzinājums, skeleta muskuļu stīvums, mialģija, muskuļu sāpes, kakla sāpes, smaguma sajūta, akūts miozīts un hronisks miozīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nespēks, hipertermija	Drebuļi, sāpes injekcijas vietā, perifērā tūska, drudzis
Izmeklējumi	Kreatīnkināzes aktivitātes palielināšanās serumā	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Kontūzija	Diskomforts injekcijas vietā, tūska injekcijas vietā, nieze injekcijas vietā

Imunogenitāte

Neskatoties uz imūnsupresantu lietošanu, novēroja imūnas atbildes reakcijas.

Ar Glybera veiktajos klīniskajos pētījumos antivielas pret ar adenovīrusu saistītā vīrusa (AAV) proteīna apvalku pirms ārstēšanas bija 18 no 27 pacientiem, pēc Glybera ievadīšanas visiem pacientiem antivielas vai nu radās, vai arī palielinājās to daudzums. Antivielu atbildes reakcijas klīniskais nozīmīgums nav zināms (skatīt 4.2. apakšpunktu par atkārtotu ievadīšanu).

Netika izmantota neitralizējoša pārbaude.

Apmēram pusei pacientu tika konstatēta T šūnu atbildes reakcija pret AAV, tā parādījās tikai pēc terapijas. Nevienam pacientam nekonstatēja T šūnu atbildes reakciju uz LPL.

Izņemot drudža (39,9 °C) gadījumu pētījumā CT-AMT-011-01, kas pārgāja dienas laikā, nekādas ar Glybera vai imūnsupresantu lietošanu saistītas nopietnas un nevēlamas reakcijas netika konstatētas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Preklīniskajos pētījumos, izmantojot devas, kas desmit reizes pārsniedza ieteicamo devu (1×10^{13} gk/kg), neradās nevēlamas sistēmiskas pazīmes vai simptomi. Pārdozēšanas gadījumā ir ieteicams izmantot simptomātisku un uzturošu terapiju pēc ārstējošā ārsta ieskatiem par šo pasākumu nepieciešamību.

Ja kļūdas dēļ vienā injekcijas vietā ievada divas lokālas devas, varētu rasties spēcīgāka lokāla reakcija, piemēram, zilums vai pastiprināta jutība.

Lokālu sāpju vai jutības mazināšanai var izmantot simptomātisku terapiju, piemēram, lokāli vai sistēmiski lietot sāpes mazinošus līdzekļus.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Lipīdus modificējoši līdzekļi, citi lipīdus modificējoši līdzekļi, ATĶ kods: C10AX10.

Darbības mehānisms

Glybera satur cilvēka LPL gēna variantu LPL^{S447X} ar adenovīrusu saistītā vīrusa serotipa 1 (AAV1) vektorā, kas paredzēts mērķēšanai uz muskuli. Glybera injicē vienas injekciju sērijas veidā apakšējo ekstremitāšu muskuļos, kur to uzņem miocīti. Vektora elementi tika izraudzīti tādējādi, ka LPL^{S447X} gēna ekspresija tiek stimulēta, līdz iesaistot šūnas sintēzes mašīnēriju, un miocīti rada transgēna LPL^{S447X} proteīna produktu bez vektora palīdzības, paši veicot savu reproducēšanu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Lipoproteīnu lipāze ir galvenais un pirmais lipoproteīnu metabolismā iesaistītais enzīms pēc tauku uzņemšanas ar uzturu. Klīniskajos pētījumos novērota pārejoša triglicerīdu samazināšanās līdz pat 12 nedēļām atsevišķiem pacientiem. Turklāt Glybera ļauj LPL proteīna ekspresiju muskulī, kur tika ievadīta injekcija, un uz to norāda hilomikronu (CM) metabolisma uzlabošanās pēc ēšanas, kas novērota nelielai pacientu grupai.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Glybera klīniskā efektivitāte un drošums tika izvērtēts trijos klīniskajos intervences pētījumos ar AAV1-LPL^{S447X} pacientiem ar LPLD.

Pirms diviem no šiem klīniskajiem pētījumiem tika veikti prospektīvi novērošanas pētījumi, lai izvērtētu triglicerīdu (TG) līmeni tukšā dūšā un LPLD simptomus un pazīmes pacientiem, kuri lietoja zema tauku satura diētu. Strikta ierobežota tauku satura diētas ievērošana radīja grūtības.

Glybera klīniskajos pētījumos tika izmantota standarta ģenētiskā analīze (sekvencēšana). Diagnozes apstiprināšanai jāizmanto atbilstošs tests ar CE marķējumu vai jāveic pilnīga gēnu sekvencēšana.

Klīniskais pētījums CT-AMT-010-01

8 LPLD pacientiem AAV1-LPL^{S447X} tika ievadīts 12 nedēļu ilgā atklātā pētījumā, palielinot devas (no 1×10^{11} gk līdz 3×10^{11} gk uz kg ķermeņa masas i/m). Neradās ar zālēm saistīti nevēlami notikumi, un nenovēroja devas ierobežojošu toksicitāti. Pusei pacientu konstatēja T sūnu atbildes reakciju pret vektoru. Salīdzinot ar rādītājiem pirms zāļu ievadīšanas, visiem pacientiem tika reģistrēta pārejoša un atšķirīga vidējā triglicerīdu līmeņa pazemināšanās.

Klīniskais pētījums CT-AMT-011-01

Šī atklātā devas palielināšanas pētījuma mērķis bija novērtēt drošuma profilu un pazeminātos plazmas triglicerīdu (TG) līmeņus 12 nedēļas pēc Glybera ievadīšanas 14 LPLD pacientiem. Visi

pacienti kontrolēti ievēroja ierobežota tauku satura diētu 12 nedēļu ilgajā galvenā pētījuma periodā. Pirmie 2 pacienti, kas piedalījās pētījumā, saņēma devu 3×10^{11} gk/kg, nākamie 4 pacienti saņēma devu 3×10^{11} gk/kg ar imūnsistēmu nomācošiem līdzekļiem (iekšķīgi – ciklosporīnu un iekšķīgi – mikofenolāta mofetilu, sākot ar dienu pēc Glybera ievadīšanas, līdz 12. nedēļai) un vēl 8 pacienti saņēma devu 1×10^{12} gk/kg ar imūnsistēmu nomācošiem līdzekļiem. Apmēram pusei pacientu tika konstatēta T šūnu atbildes reakcija bez klīniskām sekām. Pamatojoties uz triglicerīdu rādītāju datiem, visoptimālākā šķiet 1×10^{12} gk/kg deva.

Klīniskais pētījums CT-AMT-011-02

Šis ir atklāts pētījums ar alipogēna tiparvecu, ievadot to noteiktās devās 1×10^{12} gk/kg ķermeņa masas vienu reizi intramuskulāru injekciju sērijas veidā. Pētījumā tika iekļauti pieci kritērijiem atbilstoši pacienti, kuri visi saņēma alipogēna tiparvecu. Pacienti saņēma arī iekšķīgu ciklosporīna dienas devu 3 mg/kg/dienā un mikofenolāta mofetilu 2 g/dienā, sākot ar trīs dienām pirms alipogēna tiparvecu ievadīšanas līdz pat 12. nedēļai. 30 minūtes pirms alipogēna tiparvecu ievadīšanas pacienti saņēma vienreizēju intravenozu metilprednizolona (1 mg/kg ķermeņa masas) bolus devu. Vienam pacientam 7 nedēļas pēc terapijas tika diagnosticēta plaušu embolija. Atsevišķiem pacientiem varēja novērot pārejošu triglicerīdu līmeņa pazemināšanos līdz pat 12 nedēļām. Pēc šī laika triglicerīdu līmenis atgriezās sākuma robežās. 5/5 pacientu līdz pat 14. nedēļai konstatēja skaidri izteiktu HM metabolisma uzlabošanos pēc ēšanas, un 3/3 pacientu to novēroja līdz 52. nedēļai.

Visi intervences pētījumi tika turpināti kā ilgstoša apsekošanas izpēte. CT-AMT-010-01 iesaistītie pacienti tika novēroti līdz pat 5 gadiem (n=6) pēc zāļu ievadīšanas, CT-AMT-011-01 pētījuma pacienti – līdz 5 gadiem (n=13), bet CT-AMT-011-02 pacienti – līdz 1 gadam (n=3).

Muskuļu biopsija, kuru veica līdz pus gadam pēc zāļu ievadīšanas parādīja LPL gēna ekspresiju ilgstošā laika posmā, kā arī bioloģiski aktīvu LPL proteīnu.

Klīniskais pētījums CT-AMT-11-03

Pētījums CT-AMT-011-03 bija kombinēts retrospektīvs un prospektīvs pētījums par pacientiem, kuri bija piedalījušies pētījumos CT-AMT-10-01, CT-AMT-11-01, CT-AMT-11-02.

Novērošanas periodā līdz 3 gadiem pēc terapijas tika novērota pankreatīta gadījumu un nopietnības samazināšanās tendence 12 pacientiem, kam dzīves laikā bija bijušas vairākas lēkmes.

Klīniskais pētījums CT-AMT-11-05

Turpmāka pacientu novērošana, kuri piedalījās pētījumā CT-AMT-11-03 (līdz vidēji 5,8 gadus pēc Glybera iedarbības), ir uzrādījusi samazinājumu slimnīcā uzturēšanās laikā par 1 dienu uz vienu pacientu gadā, salīdzinot ar to pašu laika periodu pirms iedarbības.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar Glybera visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās par lipoproteīnu lipāzes deficīta terapiju (informāciju par lietošanu pediatrijā skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ir sagaidāms, ka Glybera noārdīšanu veiks endogēnais proteīns ar DNS katabolisko ceļu iesaisti.

Neklīniska bioizkliede

Pēc Glybera intramuskulāras ievadīšanas pelēm vektora DNS tika īslaicīgi konstatēts asinsritē. Astoņas dienas pēc ievadīšanas augsts vektora DNS sekvences līmenis tika konstatēts muskulī, kurā veica injekciju, un reģionālos limfmezglos kur notika limfas drenāža. Visaugstākais vektora DNS kopiju skaits, neskaitot injekcijas vietu, tika noteikts aknās un asinīs. Vismazākais kopiju skaits tika konstatēts smadzenēs, plaušās, sirdī un neinjicēto muskuļu grupās. Dzimumdziedzeros un reproduktīvajos orgānos vektora DNS kopijas tika konstatētas zemā līmenī. Pēc tam pārpalikušais vektora DNS līmenis joprojām bija augsts muskulī, kurā veica injekciju, un cirkšņa limfmezglos, tajā pašā laikā pastāvīgi pazeminoties citos orgānos. Glybera vektora DNS līmenis, kas tika konstatēts dzimumdziedzeros, bija nosakāms, taču zemāks par līmeni citos orgānos, kas nebija mērķorgāni. Vienlaicīgā imūnsupresanu lietošana neietekmēja bioloģiskās izplatības rādītājus ne mazās, ne lielās devās pelēm. Bioloģiskās izplatības rādītāji bija ļoti līdzīgi citām pārbaudītajām sugām (kaķiem un trušiem).

Klīniskā farmakokinētika un izvadīšana

Izvadīšana tika izvērtēta klīniskajos pētījumos, savācot siekalas, urīnu un spermā. Pētījumā CT-AMT-011-02 tika ņemti arī izkārnījumu paraugi. Pēc Glybera ievadīšanas pētījuma dalībniekiem visaugstākā vektora DNS koncentrācija tika noteikta serumā ar izvadīšanas apjomu no vienas līdz divām reģistrācijas vienībām nedēļā.

Siekalās vektora DNS joprojām bija nosakāma līdz pat 12 nedēļām, urīnā - līdz 10 nedēļām, bet spermā - līdz pat 26 nedēļām. Divi no visiem pacientiem saņēma terapiju ar imūnsupresantiem 12 nedēļas. Pastāv teorētisks risks, ka vienlaicīga imūnsupresantu lietošana ir cēlonis ilgākai vīrusa DNS saglabāšanai serumā, kā arī ilgākai izplatīšanai ar siekalām, urīnu un spermā.

Augsts vektora DNS līmenis tika novērots līdz pat 12 mēnešiem pēc zāļu ievadīšanas Glybera mērķaudos, muskulī, kurā veica injekciju, bet to nenovēroja muskulī, kurā injekcija netika izdarīta.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās, piem., gados vecākiem pacientiem, nieru darbības traucējumu gadījumā, utt.

Glybera injicē tieši mērķorgānā, skeleta muskulī. Nav paredzams, ka Glybera klīnisko efektivitāti un drošumu ietekmē aknu un nieru darbība, citohroma P450 polimorfisms un vecums.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pēc injicēšanas Glybera bija laba panesamība visos ar dzīvniekiem veiktajos pētījumos, kuri noritēja bez īpašām klīniskām pazīmēm. Veicot histopatoloģisku pārbaudi pelēm, pēc klīniskās devas muskulī, kurā veica injekciju, novēroja lokālus šūnu infiltrātus, deģenerācijas un reģenerācijas pazīmes bez nekrozes. Šāda iedarbība bija atkarīga no devas, un pēc laika varēja konstatēt regresijas pazīmes. Kā bija gaidāms, visiem dzīvniekiem veidojās antivielas pret AAV proteīna apvalku.

Pēc terapijas, kuru lietoja četras nedēļas pirms pārošanās, pelēm nekonstatēja maternālu, fetālu vai attīstības toksicitāti. Lietojot terapiju mātiņēm un tēviņiem pirms pārošanās, augļiem nevarēja konstatēt vektora DNS.

Kancerogenitātes pētījumi nav veikti. Tomēr toksicitātes pētījumos audzēju skaita palielināšanās netika konstatēta. Lai gan pētījumos ar dzīvniekiem audzēju rašanās potenciālu pilnībā nav iespējams izvērtēt, pieejamie dati par toksicitāti nerada bažas par audzēju rašanās iespēju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts
Kālija hlorīds
Kālija dihidrogēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Sasaldētiem flakoniem – 18 mēneši.

Pēc atkausēšanas zāles jāizmanto nekavējoties; ja tās neizmanto nekavējoties, flakoni jāuzglabā ledusskapī

temperatūrā 2°C līdz 8°C un jāsargā no gaismas, nepārsniedzot 8 stundas.

Pēc atkausēšanas zāles atkārtoti sasaldēt nedrīkst.

Ja zāles neuzglabā ledusskapī, tās var uzglabāt šļircēs 8 stundas temperatūrā līdz 25°C, sargājot no gaismas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Flakonu uzglabāt un transportēt sasaldētu temperatūrā -25°C līdz -15°C.

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē. Sargāt no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai

1 ml šķīduma 2 ml flakonā (stikla) ar hlorbutila aizbāzni, kas apstrādāts ar silikonu, injekcijas uzgali un noraujamu plombu.

Katrs iepriekš izveidotais caurspīdīgais noslēgtais plastmasas iepakojums satur 2 vai 3 atsevišķus flakonus ar šķīdumu absorbējošu materiālu. Ārējā kastīte satur dažādu iepakojumu skaitu atkarībā no pacientam nepieciešamās devas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par sagatavošanu, rīkošanos un likvidēšanu

Skatiet vietējos bioloģiskās drošuma noteikumus, kas attiecināmi uz rīkošanos ar zālēm, kuras satur ģenētiski modificētus organismus, un šādu zāļu izmešanu.

Darba virsmas un materiāli, kuri bijuši iespējamā saskarē ar Glybera, jātīra ar piemērotu pretvīrusu dezinfekcijas līdzekli, kuram piemīt aktivitāte pret neapvalkotiem vīrusiem (hipohlorīts un hloru izdaloši līdzekļi) vismaz 10 minūtes.

Glybera sagatavošana ievadīšanai

Pēc Glybera ievadīšanai nepieciešamā daudzuma aprēķināšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu) izņemiet atbilstošu skaitu vienreizējās lietošanas flakonu no saldētavas, lai atkausētu istabas temperatūrā (15°C līdz 25°C) 30-45 minūtes pirms ievadīšanas šļircē.

Pēc atkausēšanas katrs flakons uzmanīgi jāapvērš divas reizes, lai nodrošinātu vienmērīgu sajaukšanos. Vizuāli jāpārbauda, vai flakonos nav daļiņas un mainījusies krāsa. Dzidrajā līdz viegli lāsmojošā un bezkrāsainajā šķīdumā nedrīkst būt saskatāmas daļiņas. Drīkst lietot tikai dzidru un bezkrāsainu šķīdumu bez redzamām daļiņām. Ja flakons izskatās bojāts, nesagatavojiet šļirces injicēšanai, un injicēšanas procedūra ir jāatliek un jāieplāno atkārtoti. Nekavējoties jāinformē reģistrācijas apliecības īpašnieks.

Glybera piegādā pacientam paredzētā iepakojumā, tādēļ tas saturēs precīzu skaitu flakonu, kuri nepieciešami pacientam, un šis skaits ir aprēķināts atbilstoši pacienta svaram.

Aprēķināto skaitu šļirču jāpiepilda no atkausētajiem flakoniem, un jānodrošina, lai tās būtu marķētas un ievietotas konteinerā, kas aizsargā no gaismas un ir piemērots pārvietošanai uz telpu, kurā pacientam tiks veiktas intramuskulāras injekcijas.

Lai izvairītos no jebkādu divreizējas zāļu atvilkšanas dēļ radušos aizbāžņa daļiņu injicēšanas, viena adata jāizmanto atvilkšanai no flakona (jāatstāj iedurta aizbāznī), un katrai šļircei ir jāizmanto atsevišķa adata.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/791/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums : 2012. gada 25. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. **BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. **IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. **CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. **ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja(-u)
nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles, ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Farmakovigilances sistēma**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā, būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta reģistrācijas pieteikuma 1.8.1 modulī.

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē. Zāļu PADZ ciklam jāatbilst pusgada ciklam, kamēr CHMP nenolemj citādi.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic farmakovigilances pasākumi, kas sīkāk aprakstīti farmakovigilances plānā un efektivitātes papildu plānā atbilstoši reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī apstiprinātajai RPP versijai un jāveic atbilstoši RPP papildinājumi, saskaņojot ar Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (CHMP).

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska pārvaldības sistēmām, papildināts RPP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu (PADZ).

Turklāt, papildināts RPP jāiesniedz:

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošuma specifiskāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus;
- 60 dienu laikā pēc būtisku (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas;
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

RAĪ jāizveido slimības reģistrs, lai apkopotu informāciju par slimības epidemioloģiju un pacientu ar pārmantotu LPLD, kurus ārstē ar Glybera, demogrāfiju, drošumu un iedarbības rezultātiem. Par precīziem reģistra darbības aspektiem jāvienojas ar valsts kompetentajām iestādēm katrā dalībvalstī.

Reģistrā jāiekļauj visi pacienti, kas ārstēti ar Glybera. Turklāt pacienti, kas ārstēti ar Glybera klīniskā pētījuma ietvaros, jāiekļauj reģistrā pētījuma beigās. Arī ārsti jāaicina iekļaut reģistrā pacientus ar pārmantotu LPLD, kuri netiek ārstēti ar Glybera.

RAĪ jāvienojas par precīziem ierobežotas piekļuves programmas nosacījumiem ar valsts kompetentajām iestādēm un jāīsteno šāda programma valsts līmenī pirms tās uzsākšanas. Glybera var piegādāt tikai tādā gadījumā, ja veselības aprūpes speciālisti, kas iesaistīti pacienta ārstēšanā, ir saņēmuši izglītojošo paketi, un ja zāļu izrakstītājs apstiprina, ka pacients piekrīt kļūt par reģistra dalībnieku.

Par izglītojošo paketi veselības aprūpes speciālistiem jāvienojas ar valsts kompetentajām iestādēm pirms izplatīšanas, un tajā jāiekļauj šādi komponenti:

- Informācija par zālēm (zāļu apraksts, informācija pacientiem un pacienta informācijas karte)
- Izglītojošie materiāli veselības aprūpes speciālistiem
- Izglītojošie materiāli pacientiem
- Pacientu notikumu dienasgrāmata

1) Izglītojošie materiāli farmaceitiem, tostarp šādi galvenie drošuma elementi:

- Sīki norādījumi par zāļu saņemšanu un uzglabāšanu, Glybera sagatavošanas, rīkošanos ar zālēm un zāļu likvidēšanas procedūru
- Norādījumi, lai nodrošinātu, ka pacienti saņem paketē iekļauto Pacienta informācijas karti.

2) Izglītojošie materiāli ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem, kas iesaistīti pacientu ārstēšanā ar Glybera, tostarp šādi galvenie drošības elementi:

- Norādījumi par drošu apiešanos ar Glybera, ievadīšanu un zāļu likvidēšanu
- Norādījumi par piemērotu pacientu atlasīšanu ārstēšanai ar Glybera, tostarp:
 - nepieciešamību veikt ģenētisko testēšanu pirms terapijas uzsākšanas, lai noteiktu pacientus, kas var saņemt šo terapiju
 - ka pacienti nedrīkst lietot asins recēšanas novēršanas zāles injekcijas veikšanas laikā
 - nepieciešamību izslēgt infekcijas iespējamību pirms imūnsistēmu nomācošās terapijas uzsākšanas
 - nepieciešamība iekļaut visus pacientus ilgtermiņa uzraudzības programmā
- Vietējās vai spinālās anestēzijas nepieciešamība
- Norādījumi par imūnsistēmu nomācošo līdzekļu lietošanu pirms un pēc terapijas
- Norādījumi par nepieciešamību vērtēt imūnsistēmas reakciju sākumastāvoklī un 6 un 12 mēnešus pēc terapijas
- Norādījumi par risku novēršanu saistībā ar Glybera intramuskulārajām injekcijām, tostarp nepieciešamību veikt injekcijas ultraskaņas vai elektrofizioloģiskas ierīces kontrolē
- Precīzi norādījumi par injekciju devu, skaitu un lokalizāciju
- Norādījumi par pacienta aprūpi pēc injekcijas, tostarp uzraudzību, vai nesākas drudzis
- Informācija par Glybera lietošanu un izvairīšanos no grūtniecības.
- Nepieciešamība nodrošināt izglītojošos materiālus pacientiem un lūgt viņu informētu piekrišanu tikt uzņemtiem reģistrā pirms terapijas

- Nepieciešamība informēt pacientus par:
 - kontracepcijas barjermetožu nepieciešamību un lietošanas ilgumu
 - orgānu, asins un šūnu nodošanas aizliegumu
 - nepieciešamību turpināt ievērot diētu ar samazinātu tauku saturu un izvairīties no alkohola lietošanas
 - nepieciešamību vienmēr turēt pie sevis pacienta informācijas karti, kas iekļauta katrā iepakojumā
 - notikumu dienasgrāmatas lietošanu
 - Precīza informācija par slimības reģistru:
 - ka iesaistīšanās ir obligāta pacientiem, kurus ārstē ar Glybera
 - ka pacienti, kas ārstēti ar Glybera klīniskā pētījuma ietvaros, jāiekļauj reģistrā pētījuma beigās
 - ka gadījumos, kad tas iespējams, jāiekļauj pacienti ar pārmatotu LPLD, kas netiek ārstēti ar Glybera.
 - nepieciešamība saņemt pacienta informētu piekrišanu pirms terapijas
 - kā iekļaut pacientus reģistrā – tostarp tos, kurus neārstē ar Glybera
- 3) Izglītojošie materiāli pacientiem, kurus ārstē ar Glybera, tostarp šādi galvenie drošuma elementi:
- Informācija par ārstēšanas ar Glybera procedūru
 - Informācija par pazīmēm un simptomiem, kam jāpievērš uzmanība pēc terapijas, tostarp:
 - informācija par pazīmēm un simptomiem, kas liecina par iedarbīguma mazināšanos/ zudumu
 - notikumu dienasgrāmatas izmantošana un ko tajā rakstīt
 - Informācija par nepieciešamību nodrošināt ilgtermiņa uzraudzību saistībā ar Glybera, tostarp reģistru
 - Informācija par nepieciešamību izvairīties no grūtniecības
 - Ieteikumi par kontracepcijas barjermetožu nepieciešamību un lietošanas laiku
 - Aizliegums nodot orgānus, asinis un šūnas
 - Informācija par nepieciešamību turpināt ievērot diētu ar samazinātu tauku saturu un izvairīties no alkohola lietošanas
 - Nepieciešamība vienmēr turēt pie sevis pacienta informācijas karti, kas pievienota katram iepakojumam

RAĪ arī jānodrošina pacienta informācijas karte, kuras teksts norādīts III pielikumā, katrā zāļu iepakojumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 762/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izildes termiņš
<p>RAĪ jāizveido ilgtermiņa uzraudzības programma/slimības reģistrs, lai apkopotu informāciju par slimības epidemioloģiju un pacientu ar pārmantotu LPLD, kurus ārstē ar Glybera, demogrāfiju, drošību un iedarbības rezultātiem.</p> <p>Reģistram jādarbojas saskaņā ar apstiprinātu protokolu.</p> <p>Pacientu, kas iekļauti klīniskajos pētījumos (CT-AMT-010-01, CT-AMT 011-01, CT-AMT 011-02),uzraudzība jāturpina LPLD reģistra ietvaros.</p> <p>Reģistrā jāiekļauj visi pacienti, kas ārstēti ar Glybera, un jāveic sistemātiska datu apkopošana datu bāzes papildināšanai:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) par iedarbīguma datiem, piemēram, bioķīmiskajiem marķieriem kā standarta prakses daļu un pankreatīta biežuma un smaguma rādītājiem, un 2) par drošumu, tostarp imunogenitāti pret Glybera un LPL. 3) jāreģistrē arī informācija par diētas dienasgrāmatu un dzīves kvalitāti. <p>LPLD diagnoze jāapstiprina ar ģenētiskajiem testiem.</p> <p>Katram ārstētajam pacientam iesaka veikt novērošanu 15 gadus.</p>	<p>Pirms zāļu izplatīšanas uzsākšanas katrā valstī</p> <p>PADZ/ ikgadējā novērtēšana</p>
<p>Hilomikronu metabolisma pēc ēšanas novērtēšana vismaz 12 pacientiem pirms un 12 mēnešus un 24 mēnešus pēc ārstēšanas ar Glybera, izvēloties šos pacientus papildus tiem pacientiem, kas iekļauti pētījumā CT-AMT.011.02; un astoņiem veselīgiem cilvēkiem otrajā pētījumā.</p> <p>Imūnsistēmas atbildes reakcijas novērtēšana sākuma stāvoklī, pēc 6 un pēc 12 mēnešiem vismaz 12 no jauna ārstētiem pacientiem.</p> <p>Pētījumi jāveic saskaņā ar apstiprinātu protokolu.</p> <p>Pētījumi jāuzsāk 2015. gada jūnijā, un tajā jāiesaista vismaz 4 cilvēki gadā.</p> <p>Pētījuma rezultāti jāpārskata katru gadu.</p>	<p>2022. gada 31 Decembris</p>

<p>Jānodrošina arī visu pacientu, kas iekļauti pētījumā CT-AMT-011-01, imūnsistēmas atbildes reakcijas novērtēšana, izmantojot validētu pārbaudes metodi.</p> <p>Jāvienojas par pētījumā izmantojamo pārbaudi.</p>	<p>PADZ/ ikgadējā novērtēšana</p>
--	-----------------------------------

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav registrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

Blue box

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Glybera 3×10^{12} genoma kopiju/ml šķīdums injekcijām
Alipogene tiparvec

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs flakons satur 1 ml ekstrahējama šķīduma, kurš satur 3×10^{12} alipogēna tiparvecu genoma kopiju (gk).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Kālija hlorīds
Kālija dihidrogēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Nātrija hidrogēnfosfāts
Saharoze
Ūdens injekcijām
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
Pacientam paredzēts iepakojums, kas satur pietiekamu flakonu skaitu, kas atbilst katra pacienta devai
Pievienota arī šķīdumu absorbējoša plāksne.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intramuskulārai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

Uzglabāšanas laiks pēc pirmās šļirču atvēršanas: 8 stundas (ja telpa to atļauj)

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Flakonu uzglabāt un transportēt sasaldētu temperatūrā -25°C līdz -15°C. Uzglabāt flakonu ārējā kastītē. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.

Neizlietotās zāles jāznīcina saskaņā ar vietējiem noteikumiem par ģenētiski modificētiem organismiem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Nīderlande.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/12/791/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

CAURSPĪDĪGA AIZZĪMOGOTA PLASTIKĀTA IEPAKOJUMA MARĶĒJUMS (2 flakonu iepakojums)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Glybera 3×10^{12} genoma kopiju/ml šķīdums injekcijām
Alipogene tiparvovec

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

uniQure biopharma B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

Intramuskulārai lietošanai

Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

Uzglabāt sasaldētu temperatūrā -25°C līdz -15°C .

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.

Iepakojuma lielums: 2 flakoni

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

CAURSPĪDĪGA AIZZĪMOGOTA PLASTIKĀTA IEPAKOJUMA MARĶĒJUMS (3 flakonu iepakojums)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Glybera 3×10^{12} genoma kopiju/ml šķīdums injekcijām
Alipogene tiparvovec

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

uniQure biopharma B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

Intramuskulārai lietošanai

Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

Uzglabāt sasaldētu temperatūrā -25°C līdz -15°C .

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.

Iepakojuma lielums: 3 flakoni

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

FLAKONA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Glybera 3×10^{12} genoma kopiju/ml šķīdums injekcijām
Alipogene tiparvovec
Intramuskulārai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

Uzglabāt sasaldētu temperatūrā -25°C līdz -15°C .

Šīs zāles satur ĢMO.

Pacienta informācijas karte

Informācija priekšpusē:

Glybera
Pacienta informācijas karte

Individuālais sērijas numurs:
Terapijas datums:
Ārsta vārds:
Ārsta telefons:
Pacienta kods:

Zāļu ražotājs un licences īpašnieks:
uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Amsterdam
Nīderlande

Informācija otrā pusē:

Informācija pacientiem: Turiet šo karti pie sevis vienmēr! Uzrādiet šo karti veselības aprūpes speciālistiem (ārstam, medmāsai), konsultējoties ar ārstu vai nonākot slimnīcā!

Informācija veselības aprūpes speciālistiem: Šīs kartes īpašnieks ir saņēmis Glybera, kas ir gēnu terapijas zāles, ko lieto pārmantota lipoproteīna lipāzes deficīta ārstēšanai, un kas satur ģenētiski modificētus organismus. Glybera ir apstiprināts tikai vienas terapijas kursa lietošanai, un tās nedrīkst ievadīt atkārtoti. Ziņojot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām, lūdzu, norādiet individuālo sērijas numuru, kas redzams šīs kartes priekšpusē. Šīs kartes īpašnieks nedrīkst nodot asinis, orgānus vai audus, un viņam/viņai jālieto kontracepcijas barjermetodes vismaz 12 mēnešus pēc Glybera terapijas.

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Glybera 3 x 10¹² genoma kopiju/ml šķīdums injekcijām

Alipogene tiparvovec

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.
- Jūsu ārsts Jums iedevis pacienta kartiņu. Rūpīgi to izlasiet un ievērojiet attiecīgos norādījumus.
- Konsultējoties ar ārstu vai nonākot slimnīcā, Jums šī kartiņa jāuzrāda veselības aprūpes speciālistiem (ārstam, medmāsai). Skatīt 4. punktu

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Glybera un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jums tiek ievadītas Glybera
3. Kā Jums tiek ievadītas Glybera
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Glybera
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Glybera un kādam nolūkam tās lieto

Glybera satur alipogēna tiparvovecu, gēnu terapijas produktu, kas darbojas, ievadot organismā gēnu, lai izlabotu ģenētisku trūkumu. Tās pieder zāļu grupai, kuras sauc par lipīdus modificējošiem līdzekļiem.

Glybera lieto, lai ārstētu specifisku pārmantotu slimību, kura pazīstama kā lipoproteīnu lipāzes deficīts (LPLD)”.

Lipoproteīnu lipāze (LPL) ir viela, kas organismā rodas dabiski (tā ir zināma kā enzīms) un kura kontrolē tauku līmeni asinīs. Lipoproteīnu lipāzes deficīta gadījumā šā enzīma trūkst, jo tas ģenētiski neeksistē. Cilvēkiem, kurus ietekmē šāds stāvoklis, izveidojas ļoti augsts tauku saturs asinīs (hiperhilomikronēmija).

Glybera lieto pieaugušiem pacientiem, kuriem noteikta lipoproteīnu lipāzes deficīta (LPLD) diagnoze un kuri cieš no smagām vai biežām pankreatīta lēkmēm, neskatoties uz tauku ierobežošanu uzturā. LPLD diagnoze ir jāapstiprina ar ģenētiskiem testiem. Jums tiks dotas Glybera tikai tādā gadījumā, ja Jūsu asinīs konstatēs ievērojamu LPL proteīna līmeni.

2. Kas Jums jāzina, pirms Jums ievada Glybera

Jums nedrīkst ievadīt Glybera šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret alipogēna tiparvovecu vai kādu citu (6. punktā „Papildu informācija” minēto) Glybera sastāvdaļu;
- ja Jūsu ir imūnsistēma darbojas nepareizi;
- ja Jums ir palielināts asiņošanas risks vai muskuļu slimība;

- ja Jūs lietojat perorālos kontracepcijas līdzekļus.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai Jūs neesat pārliecināts par to, lūdzu, pārrunājiet šos jautājumus ar savu ārstu pirms Glybera ievadīšanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Ir svarīgi, lai Jūs pilnībā izprastu ieguvumus un riskus, kas saistīti ar šo terapiju, apspriežot to ar savu ārstējošo ārstu.
- Ir svarīgi pirms šo zāļu ievadīšanas pastāstīt ārstam, ja Jums ir jebkāda aktīva infekcija, jo nepieciešams samazināt Jūsu organisma aizsargspējas (nomākt imūnsistēmu), pirms saņemam ārstēšanu ar Glybera. Skatiet arī 3. punktu „Kā lietot Glybera”.
- Glybera ir gēnu terapijas produkts. Tās satur ģenētiski modificētus organismus. Pēc ārstēšanas ar Glybera nenododiet pārļiešanai asinis, orgānus vai audus transplantācijai, lai nepieļautu to šūnu izplatīšanos, kuras satur Jūsu zāles.
- Pastāstiet savam ārstējošam ārstam, ja slimojat ar diabētu.
- Jums jāturpina ievērot diētu ar ierobežotu tauku saturu un jāatturas no alkohola lietošanas. Cilvēkiem, kuriem diagnosticēts lipoproteīnu lipāzes deficīts, ir ieteicams rūpīgi ievērot diētu gan pirms, gan pēc Glybera terapijas, viņiem jāierobežo parastās diētas taukvielu uzņemšana, un viņi nedrīkst lietot alkoholu.

Papildu uzraudzības testi

Pirms terapijas, 6 mēnešus un 12 mēnešus pēc terapijas tiks paņemts neliels asins paraugs, lai novērtētu, kā Jūsu organisma imūnsistēma (aizsardzības sistēma) reaģē uz ārstēšanu ar Glybera.

Bērni un pusaudži

Glybera nav ieteicams lietot, lai ārstētu bērnus un pusaudžus, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Glybera

Lūdzu, pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. It īpaši informējiet ārstu, ja **pirms** Glybera ievadīšanas lietojat turpmāk minētās zāles:

- Zāles, kas ietekmē asins sarecēšanu, piemēram, acetilsalicilskābi (piemēram, aspirīnu), vielu, kuru satur daudz zāļu, kas paredzētas sāpju mazināšanai un temperatūras pazemināšanai, kā arī asins recēšanas nepieļaušanai, piemēram, antikoagulantus, kādi ir varfarīns, heparīns. Šīs zāles nedrīkst lietot vismaz vienu nedēļu pirms injekciju ievadīšanas kājās un vienu dienu pēc injicēšanas. Šo zāļu lietošana pirms Glybera ievadīšanas vai tajā pašā laikā var izraisīt nevajadzīgu zilumu veidošanos un injekcijas vietu asiņošanu.
- perorālos kontracepcijas līdzekļus (skatiet 2. punktu: „Jums nedrīkst ievadīt Glybera šādos gadījumos”)

Glybera kopā ar alkoholu

Cilvēkiem, kam diagnosticēts lipoproteīnu lipāzes deficīts, tiek ieteikts rūpīgi ievērot diētu gan pirms, gan pēc Glybera terapijas; viņi nedrīkst lietot alkoholu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Parasti Glybera nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Informācija par Glybera drošumu, lietojot grūtniecēm, ir ļoti ierobežota.

- Ir svarīgi, lai Jūs pastāstītu ārstam, ja Jūs esat grūtniece, uzskatāt, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību. Ārsts apsvērs, vai labums, ko Jūs iegūtu no Glybera ievadīšanas grūtniecības laikā, ir lielāks nekā risks Jūsu gaidāmajam bērnam.

- Lai terapijas laikā un vismaz 12 mēnešus pēc terapijas nepieļautu grūtniecības iestāšanos, lietojiet piemērotas barjermetodes, piemēram, prezervatīvus. Nelietojiet perorālos kontracepcijas līdzekļus, jo tiem ir tendence saasināt Jūsu slimību. Lietojiet prezervatīvus, lai Jūsu partneris saņemtu/nodotu pēc iespējas mazāku Glybera daudzumu.
- Informējiet ārstu, ja Jums iestājas grūtniecība Glybera terapijas laikā.

Nav zināms, vai Glybera izdalās cilvēka krūts pienā. Barošana ar krūti nav ieteicama Glybera terapijas laikā.

Pacientiem vīriešiem prezervatīvi jālieto vismaz 12 mēnešus pēc Glybera injekcijas. Prezervatīvu lietošana samazinās Glybera daudzumu, kas varētu saglabāties sievietes ķermenī.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc Glybera ievadīšanas bieži novēroja reiboni. Jums tas jāņem vērā, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus. Pastāstiet par to savam ārstam.

Svarīga informācija par dažām no Glybera sastāvdaļām

Glybera satur nātriju un kāliju. Nātrija un kālija daudzums, ko Jūs varētu uzņemt, ir atkarīgs no nepieciešamo injekciju skaita, un ārsts to aprēķinās, pamatojoties uz Jūsu svaru.

Tas Jums jāņem vērā, ja ievērojat diētu ar samazinātu nātrija daudzumu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol kālija (39 mg), veicot ievadīšanu 27 līdz 60 injekcijas vietās, t. i., būtībā tās ir kāliju „nesaturošas”.

3. Kā Jums ievada Glybera

Glybera terapiju pārraudzīs ārsts, kurš specializējas pacientu aprūpē, kuriem ir tāda pati slimība kā Jums, un zāles ievadīs atbilstoši kvalificēts un apmācīts ārsts vai medicīnas māsa.

Glybera Jums ievadīs terapijas kursa laikā vienu reizi sēriju injekciju veidā slimnīcā. Šīs procedūras laikā injekciju sērijas (27 līdz 60 injekcijas) ievada gan kāju augšstilbu, gan apakšstilbu muskuļos. Jums nepieciešamā deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas, un to aprēķina ārsts.

Tā kā Glybera ievadīšanas kursa laikā Jūs saņemat lielu skaitu atsevišķu injekciju, Jums ievadīs vai nu reģionālas anestēzijas līdzekli mugurkaulā (tas padarīs nejutīgas tikai kājas), vai anestēzijas līdzekli tuvāk ievadīšanai nepieciešamajās vietās, pirms Jūs saņemat Glybera injekcijas. Ārsts pārrunās ar Jums anestēzijas līdzekļa izvēli un, kā šo līdzekli ievadīs.

Pēc Glybera ievadīšanas, Jūs, iespējams, pamanīsiet, ka kājas ir dzeltenā krāsā, šie traipi rodas no joda šķīduma, ko izmanto kāju tīrīšanai (sterilizēšanai) pirms zāļu saņemšanas. Pēc neilga laika krāsa izzudīs. Jums būs jāpavada slimnīcā dažas stundas vai jāpaliek līdz nākamajai dienai, lai pārliedzinātos, vai nerodas nevēlamas blakusparādības, ko varētu izraisīt zāles vai anestēzijas līdzeklis.

Glybera Jums jāievada tikai vienā reizē. Atkārtota Glybera ievadīšana pēc pirmās terapijas nav ieteicama.

Ir svarīgi, lai pirmās Glybera ievadīšanas laikā Jūsu organisma imūnā (aizsardzības) sistēma nebūtu aktīva. Lai to panāktu, ārsts Jums izrakstīs arī zāles, kuras nomāc imūno sistēmu (zināmas kā imūnsistēmu nomācoši līdzekļi), uzsākot to lietošanu 3 dienas pirms Glybera injekcijas ievadīšanas un turpinot lietot 12 nedēļas pēc injekcijas. Imūnsistēmu nomācoši līdzekļi ir, piemēram, ciklosporīns, mikofenolāta mofetils. Papildus tam pusstundu pirms Glybera ievadīšanas Jums var ievadīt metilprednizolonu. Ir svarīgi lietot šīs zāles saskaņā ar sniegtajiem norādījumiem. Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja neesat pārrunājis to ar ārstu.

Lūdzu, uzziniet no ārsta sīkāku informāciju par konkrēto imūnsistēmu nomācošo līdzekli, kuru Jūs lietosiet.

Ja esat saņēmis Glybera vairāk nekā noteikts

Tā kā šīs zāles Jums ievadīs ārsts, maz ticams, ka Jums varētu injicēt vairāk nekā nepieciešams. Ja kļūdas dēļ vienā injekcijas vietā Jūs saņemat divas devas, varētu rasties spēcīgāka lokāla reakcija šajā vietā, piemēram, zilums vai jutība. Ārsts veiks nepieciešamos aprūpes pasākumus.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Glybera var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti biežas (var skart vairāk kā 1 cilvēku no 10)

- sāpes kājā(-s) (sāpes ekstremitātēs)
- paaugstināta ķermeņa temperatūra
- nogurums (nespēks)
- galvassāpes
- zilumi augšstilba un apakšstilba muskulī saistībā ar injekciju. Tie ātri izzūdīs
- paaugstināts muskuļu enzīma kreatīnkināzes līmenis asinīs

Biežas (var skart līdz 1 cilvēkam no 10)

- sāpes vēderā
- slikta dūša
- aizcietējums
- drebuļi
- drudzis
- muskuļu sāpes un locītavu smeldze, sāpes un stīvums
- apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs ieelpojot un sirdsklauves, ko, iespējams, izraisa plaušu galveno asinsvadu nosprostošanās
- dedzināšanas sajūta
- augsts asinsspiediens
- sajūta, ka pa ādu (vai zem ādas) rāpo insekti
- ūdens aizture
- samazināta ēstgriba
- reibonis
- ādas izsitumi
- muskuļu spazmas
- galvas reiboņi
- apmatojuma augšana
- diskomforts, pietūkums, izsitumi un sāpes injekcijas vietā

Imūnsistēmu nomācošo līdzekļu izraisītās nevēlamās blakusparādības

Vēl papildus Glybera Jums būs jālieto zāles, kuras sauc par imūnsistēmu nomācošiem līdzekļiem (skatiet 3 sadaļu “Kā lietot Glybera”). Ir svarīgi pajautāt ārstam par šo zāļu izraisītajām nevēlamajām blakusparādībām s.

Ārstam jāizsniedz Jums tā imūnsistēmu nomācošā līdzekļa, kuru Jums būs jālieto, lietošanas instrukcijas vai pacientam paredzētās informācijas kopija (tādā kā šī). Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, neapspriežot to ar savu ārstējošo ārstu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Glybera

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Glybera pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts marķējumā pēc „Derīgs līdz/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Flakoni jāuzglabā un jātransportē sasaldēti temperatūrā -25°C līdz -15°C . Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Pēc atkausēšanas zāles jāizmanto nekavējoties; ja tās neizmanto nekavējoties, flakoni jāuzglabā ledusskapī temperatūrā 2°C līdz 8°C un jāsargā no gaismas, nepārsniedzot 8 stundas.

Ja zāles neuzglabā ledusskapī, tās var uzglabāt šļircēs 8 stundas temperatūrā līdz 25°C , sargājot no gaismas.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus un jāiznīcina atbilstoši vietējiem noteikumiem, kas attiecas uz šādām zālēm.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Glybera satur

Aktīvā viela ir alipogēna tiparvovecs.

Katrs alipogēna tiparvoveca flakons satur 1 ml šķīduma, kurš satur 3×10^{12} genoma kopiju (gk).

Katrs pacientam speciāli paredzētais iepakojums satur pietiekamu daudzumu flakonu, lai katra pacienta deva veidotu 1×10^{12} LPL^{S447X} gk/kg ķermeņa masas.

Citas sastāvdaļas ir nātrijs hidrogēnfosfāts, kālija hlorīds, kālija dihidrogēnfosfāts, nātrijs hlorīds, saharoze un ūdens injekcijām.

Glybera ārējais izskats un iepakojums

Glybera ir dzidrs līdz viegli lāsmojošs bezkrāsains šķīdums injekcijām caurspīdīgā stikla flakonā ar silikonizētu injekcijas uzgali un noraujamu plombu.

Katrs iepriekš izveidotais caurspīdīgais noslēgtais plastmasas iepakojums satur 2 vai 3 atsevišķus flakonus ar šķīdumu absorbējošu materiālu. Pacientam speciāli paredzētais iepakojums satur dažādu iekšējo iepakojumu skaitu atbilstoši pacienta ķermeņa masai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Κύπρος

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Τηλ: + 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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>

Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Glybera terapija jāordinē un jāpārrauga ārstam, kurš ir kompetents LPLD pacientu ārstēšanā un gēnu terapijas lietošanā, pilnībā konsultējoties ar pacientu. Glybera ievadīšanas laikā jābūt pastāvīgi pieejamai medicīniskajai aprūpei un uzraudzībai gadījumiem, ja pēc zāļu lietošanas rodas anafilaktiskais šoks.

Devas

Glybera ievadīšanas kopējā maksimālā deva ir 1×10^{12} gk/kg ķermeņa masas.

Glybera ir apstiprināts tikai vienam terapijas kursam lietošanai. Nav pieejami dati par atkārtotu Glybera ievadīšanu, tādēļ Glybera nedrīkst ievadīt atkārtoti.

Glybera ievada vienas intramuskulāru injekciju sērijas veidā kājās. Ieteicamā deva injekcijas vietā ir $1,5 \times 10^{12}$ gk vai 0,5 ml injekciju šķīduma. Katrā injekcijas vietā jāizmanto viena 1 ml šļirce ar skaidriem 0,5 ml tilpuma marķējumiem. Ievadīšanas daudzums vienā injekcijas vietā nedrīkst pārsniegt 0,5 ml. Šļirces nedrīkst izmantot vairāk par vienu reizi.

Ārstēšana ir jānovēro, nosakot neitralizējošo antivielu un T-šūnu reakciju uz AAV1 un LPL^{S447X} un T-šūnu reakciju salīdzinājumā ar sākumstāvokli un arī 6 un 12 mēnešus pēc terapijas.

Glybera jālieto tikai tādā gadījumā, ja LPLD diagnoze apstiprināta ar atbilstošu ģenētisko testu.

Lai aprēķinātu flakonu skaitu, pacienta ķermeņa masu nosaka, noapaļojot līdz nākamam veselam kilogramam. Pacienta ķermeņa masu jādala ar 3, un jānoapaļo līdz nākamam veselam skaitlim. Tas ir ievadāmo flakonu skaits.

Lai aprēķinātu injekciju vietu un šļirču skaitu, pacienta svaru nosaka, noapaļojot līdz nākamam veselam kilogramam. Pacienta ķermeņa masu jādala ar 3, tad šis skaitlis, nenopaļojot to, jāpareizina ar 2 un jānoapaļo līdz nākamam veselam skaitlim. Šis skaitlis norāda injekcijas vietas un kopējo nepieciešamo šļirču (katra uzpildīta ar 0,5 ml) skaitu, kas nepieciešams 0,5 ml ievadīšanai vienā injekcijas vietā pacienta ārstēšanai.

Turpmāk ievietotajā tabulā norādīts tipisku devu plānojums, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu:

Ķermeņa masa	Flakonu skaits (1ml)	1 ml šļirci (katra uzpildīta ar 0,5 ml) skaits	Injekcijas vietu skaits
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

Trīs dienas pirms un 12 nedēļas pēc Glybera ievadīšanas ir jāizmanto terapija ar imūnsupresīviem līdzekļiem; ir ieteicams lietot ciklosporīnu (3 mg/kg/dienā) un mikofenolāta mofetilu (2 x 1 g/dienā). Turklāt pusstundu pirms Glybera injicēšanas jāievada intravenozi bolus veidā metilprednizolona 1 mg/kg.

Pediatriskā populācija

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav noteikta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki pacienti

Pieejami ierobežoti dati par Glybera lietošanu gados vecākiem pacientiem. Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Var būt nepieciešams pielāgot imūnsistēmu nomācošo līdzekļu devu.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

Pieejami ierobežoti dati par Glybera lietošanu pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem. Glybera devas pielāgošana nav nepieciešama.

Ievadīšanas veids

Lietojot intramuskulāras injekcijas, pacients saņems vairākas injekcijas pa 0,5 ml (katrā šļircē viena injekcija) gan augšstilbu, gan apakšstilbu muskuļos, ievērojot aseptikas nosacījumus, piemēram, lietojot jodu.

Pirms intramuskulāras ievadīšanas ir ieteicams veikt spinālu vai reģionālu anestēziju nepieciešamo injekciju skaita dēļ. Ja pastāv šādas procedūras kontrindikācijas, tās vietā ir ieteicams izmantot dziļu sedāciju.

Glybera nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt intravaskulāri.

Lai nodrošinātu, ka injekcijas tiek izdarītas intramuskulāri, tās ir ieteicams veikt ultraskaņas vai elektrofizioloģiskas ierīces kontrolē.

Norādījumi par lietošanas, rīkošanās un likvidēšanu

Skatiet vietējos bioloģiskās drošuma noteikumus, kas attiecināmi uz rīkošanos ar zālēm, kuras satur ģenētiski modificētus organismus, un šādu zāļu likvidēšanu.

Darba virsmas un materiāli, kuri bijuši iespējamā saskarē ar Glybera, jātīra ar piemērotu pretvīrusu dezinfekcijas līdzekli, kuram piemīt aktivitāte pret neapvalkotiem vīrusiem (hipohlorīts un hlors)

izdaloši līdzekļi) vismaz 10 minūtes.

Glybera sagatavošana ievadīšanai

Pēc Glybera ievadīšanai nepieciešamā daudzuma aprēķināšanas (skatīt sadaļu par devām) izņemiet atbilstošo skaitu vienreizējās lietošanas flakonu no saldētavas, lai atkausētu istabas temperatūrā (15°C līdz 25°C) 30-45 minūtes pirms iepildīšanas šļircē.

Pēc atkausēšanas katrs flakons uzmanīgi jāapvērš divas reizes, lai nodrošinātu vienmērīgu sajaukšanos. Vizuāli jāpārbauda, vai flakonos nav daļiņas un mainījies krāsa. Dzidrajā līdz viegli lāsmojošā un bezkrāsainajā šķīdumā nedrīkst būt saskatāmas daļiņas. Drīkst lietot tikai dzidru un bezkrāsainu šķīdumu bez redzamām daļiņām. Ja flakonom ir redzami bojājumi, šļircēs injekcijām nedrīkst sagatavot un injekciju procedūra ir jāatliek un jānosaka uz citu laiku. Nekavējoties jāinformē reģistrācijas apliecības īpašnieks.

Glybera piegādā pacientam paredzētā iepakojumā, tādēļ tas saturēs precīzu skaitu flakonu, kuri nepieciešami pacientam, un šis skaits ir aprēķināts atbilstoši pacienta svaram.

Aprēķināto skaitu šļircu jāpiepilda no atkausētajiem flakoniem, un jānodrošina, lai tās būtu marķētas un ievietotas konteinerā, kas aizsargā no gaismas un ir piemērots pārvietošanai uz telpu, kurā pacientam tiks veiktas intramuskulāras injekcijas.

Lai izvairītos no jebkādu aizbāžņa daļiņu injicēšanas, divreizējas zāļu atvilkšanas dēļ, atvilkšanai no flakona jāizmanto viena adata (jāatstāj iedurta aizbāznī), un katrai šļircei ir jāizmanto atsevišķa adata.

Zāles vairs nav reģistrētas