

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Glybera 3×10^{12} kopji tal-genoma/ml soluzzjoni għal injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Alipogene tiparvovec fih il-varjant LPL^{S447X} tal-ġene tal-lipoproteina lipase tal-bniedem (LPL - *lipoprotein lipase*) f'vettur. Il-vettur fih qoxra magħmula minn proteina li ġejja minn virus adeno-assoċjat ta' serotip 1 (AAV1 - *adeno-associated virus serotype 1*), il-promutur ta' Cytomegalovirus (CMV), element post traskrizzjonali regolatorju tal-virus woodchuck tal-epatite u *inverted terminal repeats* ġejjin minn AAV2. Alipogene tiparvovec jiġi prodott permezz ta' ċelluli tal-insetti u teknoloġija rikombinanti tal-baculovirus.

2.2 Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull kunjett ta' alipogene tiparvovec fih 1 ml ta' soluzzjoni li tista' tiġi estratta, li fiha 3×10^{12} kopji tal-genoma (gc - *genome copies*).

Kull pakkett speċifiku għall-pazjent fih ammont suffiċjenti ta' kunjetti biex jagħti doża ta' 1×10^{12} LPL^{S447X} gc/kg tal-piż tal-ġisem lil kull pazjent.

Eċċipjent b'effett magħuf:

Dan il-prodott mediċinali fih 47.5 mg ta' sodium f'kull għotja f'27 sit tal-injezzjoni sa 105.6 mg ta' sodium f'kull għotja f'60 sit tal-injezzjoni.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMACEWTIKA

Soluzzjoni għal injezzjoni.

Soluzzjoni ċara, għal ftit opalexxenti, minghajr kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Glybera huwa indikat għal pazjenti adulti dijanjostikati b'defiċjenza familjali tal-lipoproteina lipase (LPLD - *lipoprotein lipase deficiency*) u li jbatu minn attakki severi jew multipli ta' pankreatite minkejja restrizzjonijiet tax-xaham fid-dieta. Id-dijanjosi ta' LPLD għandha tiġi kkonfermata minn ittestjar ġenetiku. L-indikazzjoni hija restritta għal pazjenti b'livelli osservabbli tal-proteina LPL (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pozoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Glybera għandu jintuża biss meta d-dijanjosi ta' LPLD tkun giet ikkonfermata minn ittestjar ġenetiku xieraq (ara sezzjoni 5.1).

Terapija bi Glybera għandha tiġi preskritta u tinghata taht is-supervizjoni ta' tabib b'kompetenza fil-kura ta' pazjenti b'LPLD u fil-ghoti ta' terapija tal-ġeni, f'konsultazzjoni shiħa mal-pazjent. Matul l-ghoti ta' Glybera kura medika u sorveljanza xierqa għandhom dejjem ikunu disponibbli f'każ ta' avveniment anafilattiku wara l-ghoti.

Pozoloġija

Id-doża massima totali ta' Glybera għall-ghoti hija ta' 1×10^{12} gc/kg tal-piż tal-ġisem.

Glybera huwa awtorizzat għal kura ta' darba biss. Ma hemm l-ebda taghrif disponibbli dwar l-ghoti mill-ġdid ta' Glybera, għalhekk Glybera m'għandux jerga' jinghata.

Glybera jinghata bhala serje unika ta' injezzjonijiet fil-muskolu fir-riglejn. Id-doża f'kull sit tal-injezzjoni hija ta' 1.5×10^{12} gc, jew ta' 0.5 ml ta' soluzzjoni għal injezzjoni. Għal kull sit tal-injezzjoni, għandha tintuża siringa wahda ta' 1 ml bil-volum immarkat b'mod ċar kull 0.5 ml. Il-volumi f'kull sit tal-injezzjoni m'għandhomx ikunu aktar minn 0.5 ml. Is-siringi m'għandhomx jintużaw aktar minn darba.

Il-kura għandha tiġi mmonitorjata permezz tal-kejl tal-antikorpi newtralizzanti u r-rispons u tač-ċelluli T kontra AAV1 u LPL^{S447X} u r-rispons tač-ċellula T fil-linja bażi kif ukoll 6 u 12-il xahar wara l-kura.

Biex jiġi kkalkulat l-għadd ta' kunjetti, il-piż tal-pazjent jiġi ddeterminat sal-eqreb kg shiħ. Il-piż tal-pazjent għandu jiġi diviż bi 3, u mqarreb għall-eqreb oghla numru shiħ. Dan huwa l-għadd ta' kunjetti li għandhom jinghataw.

Biex jiġu kkalkulati l-għadd ta' siti tal-injezzjoni u l-għadd ta' siringi, il-piż tal-pazjent jiġi stabbilit sal-eqreb kg shiħ. Il-piż tal-pazjent għandu jiġi diviż bi 3, imbagħad minghajr ma dan in-numru jiġi mqarreb għall-eqreb numru shiħ, jiġi multiplikat bi 2 u mqarreb sal-eqreb oghla numru shiħ. Dan huwa l-għadd ta' siti tal-injezzjoni u l-għadd totali ta' siringi (kull wahda mimlija b'0.5 ml) mehtieġa għall-kura tal-pazjent.

Eżempji ta' skedi tipici ta' dozi bbażati fuq il-piż tal-ġisem ta' pazjenti huma muriġa fit-tabella hawn taht:

| Piż tal-ġisem (kg) | Għadd ta' kunjetti (1 ml) | Għadd ta' siringi ta' 1 mL (kull wahda mimlija b'0.5 ml) | Għadd ta' siti tal- injezzjoni |
|--------------------|---------------------------|--|-----------------------------------|
| 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 |

Minn tlett ijiem qabel u sa 12-il ġimgħa wara l-ghoti ta' Glybera għandu jinghata kors immunosoppressiv:

ciclosporin (3 mg/kg/kuljum) u mycophenolate mofetil (2 x 1 g/kuljum) huma rakkomandati. Barra minn hekk, nofs siegħa qabel l-injezzjoni ta' Glybera għandu jinghata bolus ta' 1 mg/kg ta'

methylprednisolone ġol-vina (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Glybera fit-tfal u fl-adolexxenti taht it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Anzjani

Hemm esperjenza limitata fl-użu ta' Glybera f'individwi anzjani. Ma huwa mehtieg l-ebda aġġustament tad-doża ta' Glybera fil-popolazzjoni anzjana.

Id-doża ta' immunosoppressanti jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata.

Indeboliment renali jew epatiku

Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' Glybera f'pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku.

Ma huwa mehtieg l-ebda aġġustament tad-doża ta' Glybera.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Fl-injezzjoni ġol-muskolu, il-pazjent se jirċievi injezzjonijiet multipli ta' 0.5 ml (injezzjoni wahda kull siringa), imqas fuq il-muskoli kemm fil-parti ta' fuq kif ukoll ta' isfel tar-riglejn, taht kondizzjonijiet aseptiċi bħal jodju.

Huwa rrakkomandat loppju spinali jew reġjonali qabel l-ġhoti ġol-muskolu, minhabba l-ġhadd ta' injezzjonijiet mehtieġa. F'każ ta' kontraindikazzjoni għal proċedura bħal din, huwa rrakkomandat li tingħata sedazzjoni fil- fond minflok.

Glybera ma għandu, taht l-ebda ċirkostanza, jingħata ġol-vina jew arterja (ara sezzjoni 4.4).

Biex tiġi żgurata injezzjoni ġol-muskolu, hija rakkomandata gwida elettrofizjoloġika jew permezz ta' ultrasound tal-injezzjonijiet.

L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġar u r-rimi huma mogħtija fis-sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti ta' Glybera elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Immunodeficijenza
- Pazjenti b'riskju oghla ta' tnixxija ta' demm (bħal tromboċitopenija) u mard tal-muskoli (bħal mijosite), m'għandhomx jirċievu kura minhabba l-ġhadd kbir ta' injezzjonijiet ġol-muskolu mehtieġa.
- Prodotti mediċinali kontra l- plejtlits jew mediċini oħra kontra l-koagulazzjoni m'għandhomx jintużaw flimkien ma' Glybera fil-hin tal-injezzjoni u tal-inqas għal ġimgha qabel u ġurnata wara l-injezzjoni.
- L-użu ta' kontraċettivi orali (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Dan il-prodott mediċinali fih organiżmi ġenetikament modifikati. Għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar il-bijosigurtà applikabbli għal prodotti bħal dawn (ara sezzjoni 6.6).

Glybera għandu jingħata biss lil pazjenti b'massa tal-proteina LPL ta' mill-inqas 5% tan-normal. Il-massa tal- proteina LPL għandha tiġi stabbilita permezz ta' ELISA jew b'metodi ekwivalenti. Il-massa tal-proteina LPL għandha titkejjel f'kampjun tad-demmi mill-pazjent kontra kampjun ta' kontroll minn

voluntiera f saħħithom.

Dieta

Trattament b'Glybera ma jeliminax attacki ta' pankreatite akuta. Il-pazjenti huma avżati biex ikomplu jsegwu dieta b'livell baxx ta' xaham u jkomplu jzommu lura milli jixorbu l-alkoħol.

Pazjenti dijabetiċi

Id-dejta disponibbli fuq pazjenti dijabetiċi hija limitata. Id-dijabete mellitus hija komuni f'pazjenti li għandhom l-aktar sintomi severi ta' LPLD. L-opportunità biex pazjenti dijabetiċi li jbatu minn LPLD jiġu kkurati għandha tiġi kkunsidrata bir-reqqa mit-tabib.

Immunosoppressanti (ara sezzjoni 5.2)

Immedjatament qabel il-bidu tal-kors immunosoppressiv u qabel l-injezzjoni ta' Glybera, il-pazjent għandu jiġi ċċekkjat għal sintomi ta' mard infettiv attiv ta' kwalunkwe natura, u f'każ ta' infezzjoni bħal din, il-bidu tal-kura għandu jiġi pospost għal wara li l-pazjent ikun irkupra.

Avvenimenti tromboemboliċi

LPLD tinvolvi stat ta' iperviskożità/*hypercoagulability*. Loppju spinali u injezzjonijiet multipli għol-muskolu jistgħu jkomplu jzidu r-riskju ta' avvenimenti (trombo) emboliċi waqt u ftit wara l-ghoti ta' Glybera. Huwa rrakkomandat li ssir valutazzjoni tal-profil tar-riskju ta' kull individwu qabel l-ghoti ta' Glybera. Segwi l-linji gwida lokali jew internazzjonali applikabbli għal profilassi (Ara wkoll sezzjoni 4.5).

Donazzjoni taċ-ċelluli u tat-tessut

Pazjenti kkurati m'għandhomx jagħtu demm, organi, tessut u ċelluli għal trapjant. Din l-informazzjoni hija pprovduta wkoll fil-Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent ta' Glybera.

Creatine kinase fis-serum

Riċevituri ta' Glybera jistgħu juru zieda fl-attività ta' creatine kinase fis-serum li ssir evidenti madwar ġimagħtejn wara l-ghoti, tilhaq l-oghla livell wara madwar 8 ġimghat u mbagħad terġa' lura għal-linja bazi sa ġimgha 26. Pazjent wiehed żviluppa mijoglobina fl-awrina assoċjata ma' zieda fl-attività ta' creatine kinase fis-serum.

Bijopsiji tal-muskoli miksuba sa 52 ġimgha wara l-ghoti ta' Glybera juru infiltrazzjoni ta' limfoċiti u makrofaġi. Il-konsegwenzi fit-tul ta' din l-infiltrazzjoni ċellulari mhumiex magħrufa.

Kontenut ta' sodium u ta' potassium

sodium f'kull ghotja f'27 sit tal-injezzjoni sa 105.6 mg ta' sodium f'kull ghotja f'60 sit tal-injezzjoni. Għandu jittiehed f'kunsiderazzjoni minn pazjenti fuq dieta ta' sodium ikkontrollat. Il-prodott fih anqas minn 1 mmol (39 mg) ta' potassium f'kull ghotja ta' 27-60 sit tal-injezzjoni; jiġifieri essenzjalment hieles mill-potassium.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interezzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni ħlief studji prekliniċi u kliniċi b' mycophenolate mofetil u ciclosporin.

Prodotti mediċinali kontra l-plejtlits jew mediċini oħra kontra l-koagulazzjoni m'għandhomx jintużaw flimkien ma' Glybera fil-hin tal-injezzjoni. Il-korrezzjoni tal-parametri tat-tnixxija ta' demm għandha tinbeda qabel l-ghoti ta' Glybera. Prodotti mediċinali kontra l-plejtlits jew mediċini oħra kontra l-koagulazzjoni m'għandhomx jittiehdu għal tal-inqas ġimgha qabel l-injezzjonijiet fir-riglejn jew għal ġurnata wara l-injezzjoni (ara sezzjoni 4.3).

L-użu ta' kontraċettivi orali huwa kontraindikant f'pazjenti bl-LPLD (ara sezzjoni 4.3) peress li dan jista' jaggrava l-marda prinċipali.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jistgħu jgħidli qal għandhom jiġu avżati biex jużaw metodi affidabbli ta' kontraċezzjoni barriera skont il-linji gwida għal immunosoppressanti għal minimu ta' 12-il xahar mill-bidu ta' terapja (9 xhur wara l-waqfien tal- immunosoppressanti). Għalhekk, huwa rakkomandat l-użu ta' metodi ta' kontraċezzjoni barriera għal mill-inqas 12-il xahar wara l-ghoti ta' Glybera.

L-użu ta' kontraċettivi orali huwa kontraindikati f'pazjenti b'LPLD (ara sezzjoni 4.3) peress li dan jista' jaggrava l-marda prinċipali.

Pazjenti irġiel, inkluż irġiel li jkunu għamli vazektomija, huma avżati sabiex jużaw metodi ta' kontraċezzjoni barriera għal mill-inqas 12-il xahar wara l-ghoti ta' Glybera.

Tqala

Id-dejta dwar tqaliet esposti għal Glybera hija limitata hafna. Studji fuq l-animali ma jindikaw l-ebda effett ta' ħsara fuq it-tqala jew fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu minn Glybera (ara sezzjoni 5.3). Glybera m'għandux jingħata lil nisa tqal sekemm il-benefiċċju possibbli għall-omm ma jegħlibx ir-riskju possibbli għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk Glybera jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Glybera m'għandux jingħata lil nisa li jkunu qegħdin ireddghu sakemm it-treddigh ikun għadu qed isir.

Fertilità

Ma hemm l-ebda dejta klinika disponibbli fuq l-effett ta' Glybera fuq il-fertilità. L-effetti fuq il-fertilità maskili u femminili ma ġewx evalwati fl-istudji fuq l-animali.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Glybera għandu effett zghir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Sturdament kien osservat b' mod komuni wara l-ghoti ta' Glybera (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jesperjenzaw sturdament huma avżati biex ma jsuqux u ma jhaddmux magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjoni avversa rrapportata b' mod komuni hija uġiġh fl-estremijiet li ssehh f' madwar terz tal-pazjenti. Pazjent wiehed ġie dijanjostikat b' embolizmu pulmonari 7 ġimgħat wara t-terapja. Minhabba l- popolazzjoni zghira ta' pazjenti u tad-daqs tal-koorti, l-avvenimenti avversi nnotati u r-reazzjonijiet avversi serji ma jipprovdwx perspettiva kompluta tan-natura u l-frekwenza ta' dawn l-avvenimenti.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA u skont il-frekwenza. Komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma jistax jiġi stmat mid-dejta disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom, b'dawk l-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

| Klassi tas-Sistemi u tal-Organ MedDRA | Komuni hafna | Komuni |
|--|---------------|---|
| Disturbi fil-metabolizmu u nutritazzjoni | | Tnaqqis fl-aptit |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Uġiġh ta' ras | Sensazzjoni ta' hruq, Sturdament, Formikazzjoni, Presinkope |
| Disturbi vaskulari | | Pressjoni għolja |

| | | |
|---|--|---|
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | | Qtugh ta' nifs mal-istrapazz, Embolizmu pulmonari |
| Disturbi gastro-intestinali | | Ugigh addominali, Dardir, Stitikezza |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda | | Tkabbir anormali tax-xagħar, Sindrome ta' eritrodisasteżija Palmari-plantari, Raxx |
| Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi | Ugigh fl-estremitàjiet | Artrite, Skumdità fir-riglejn jew fid-dirghajn, Spażmi fil-muskoli, Tensjoni fil-muskoli, Ebusija muskolu-skeletrali, Majalġja, Ugigh fil-muskoli, Ugigh fl-ghonq, Sensazzjoni ta' toqol, Mijosite akuta u mijosite kronika |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Għeja, Ipertermja | Tkexkix ta' bard, Ugigh fis-sit tal-injezzjoni, Edima periferali, Deni |
| Investigazzjonijiet | Zidiet fl-attività ta' creatine kinase fis-serum | |
| Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura | Kontużjoni | Skumdità fis-sit tal-injezzjoni, Edima fis-sit tal-injezzjoni, Ħakk fis-sit tal-injezzjoni |

Immunoġenicità

Rispons immuni deher minkejja l-użu ta' immunosoppressanti. Fi provi kliniċi bi Glybera, antikorpi kontra l-qoxra tal-proteina tal-virus adeno-assoċjat (AAV - *adeno-associated virus*) kienu preżenti qabel il-kura, fi 18 minn 27 individwu; antikorpi kontra AAV deheru jew żdiedu wara l-ġhoti ta' Glybera, fis-suġġetti kollha. Ir-rilevanza klinika tar-rispons tal-antikorpi mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.2 dwar l-ġhoti mill-ġdid). L-ebda analiżi newtralizzanti ma ntużat.

Ir-risponsi taċ-ċelluli T kontra AAV ġew innotati f' madwar nofs is-suġġetti wara t-terapija biss. Ma ġie nnotat l-ebda rispons għal LPL taċ-ċellula T fl-ebda suġġett.

Bl-eċċezzjoni ta' każ ta' deni (39.9 °C) fl-istudju CT-AMT-011-01 li għadda fi żmien ġurnata, ma sehħew l-ebda avvenimenti avversi serji relatati ma' Glybera jew mal-immunosoppressjoni.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Studji pre-kliniċi b' doži għaxar darbiet id-doża rakkomandata (1×10^{13} gc/kg) ma wasslu għall-ebda sinjali jew sintomi sistemiċi ġenerali mhux mixtieqa. Kura sintomatika u ta' appoġġ, kif meqjusa meħtieġa mit-tabib li qed jikkura, hija rakkomandata f' każ ta' doża eċċessiva.

F' każ li bi żball jingħataw żewġ doži lill-istess sit ta' injezzjoni, dan jista' jwassal għal zieda fir-reazzjoni lokali bħal tbenġil jew sensitività.

Ugigh lokali jew sensitività jistgħu jiġu ġestiti permezz ta' kura sintomatika bħall-ġhoti ta' sustanzi lokali jew sistemiċi kontra l-ugigh.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jimmodifikaw il-lipidi, sustanzi ohra li jimmodifikaw il-lipidi, Kodiċi ATC: C10AX10.

Mekkanizmu ta' azzjoni

Glybera fih il-varjant LPL^{S447X} tal-ġene uman LPL f'vettur ta' virus adeno-assoċjat ta' serotip 1 (AAV1 - *adeno-associated virus serotype 1*) maħsub biex ipoġġi lill-muskoli fil-mira. Glybera jiġi injettat bħala serje unika fil-muskolu tal-estremijtajiet l-aktar baxxi fejn jittiehed minn *myocytes*. L-elementi tal-vettur intgħażlu sabiex tiġi promossa l-espressjoni tal-ġene LPL^{S447X}, permezz tal-ikkoptjar tal-makkinarju ta' espressjoni taċ-ċellula u l-*myocytes* jipproduċu l-prodott tal-proteina tat-transġene LPL^{S447X} mingħajr ma l-vettur ikun kapaċi jirriproduċi lilu nnifsu.

Effetti farmakodinamiċi

Il-lipoproteina lipase hija enzima ewlenija tal-ewwel pass' fil-metaboliżmu ta' lipoproteini wara t-tehid ta' xaħam mad-dieta. Fi studji kliniċi seta jiġi osservat tnaqqis temporanju fit-trigliceridi sa 12-il ġimgha f'pazjenti individwali. Barra minn hekk, Glybera jippermetti l-espressjoni tal-proteina LPL fil-muskolu injettat li jiġi rifless fit-titjib tal-metaboliżmu ta' chylomicron wara l-ikel (CM - *postprandial chylomicron*) osservat f'subsett żgħir ta' pazjenti.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja klinika u s-sigurtà ta' Glybera ġew evalwati fi tliet studji kliniċi ta' intervent b'AAV1-LPL^{S447X} f'suġġetti b'LPLD.

Tnejn minn dawn il-provi kliniċi kienu ppreċeduti minn studji osservazzjonali prospettivi biex jevalwaw il-livell ta' trigliceridi (TG) waqt is-sawm u s-sintomi u s-sinjali ta' LPLD f'suġġetti miżmuma fuq dieta b'livell baxx ta' xaħam. Konformità stretta ma' restrizzjoni ta' xaħam fid-dieta kienet diffiċli.

Fil-provi FI-istudji kliniċi ta' Glybera intużat analiżi genetika standard (sekwenzar). Għandu jintuża test xieraq immarkat CE jew sekwenzar komplut tal-ġene biex tiġi kkonfermata d-dijanjożi.

Prova klinika CT-AMT-010-01

AAV1-LPL^{S447X} ingħata lil 8 pazjenti b'LPLD fi studju fuq 12-il ġimgha, b'tikketta miftuħa u b'doża li teskala (1 x 10¹¹ gc sa 3 x 10¹¹ gc għal kull kg tal-piż tal-ġisem i.m.). Ma sehew l-ebda avvenimenti avversi serji relatati mal-medicina u ma kienet osservata l-ebda tossiċità li tillimita d-doża. F'nofs is-suġġetti deher rispons taċ-ċellula T għall-vettur. Meta mqabbel ma' qabel l-ghoti, ġie rrapportat tnaqqis temporanju u varjabbli fil-livelli medjani tat-trigliceridi għall-pazjenti kollha.

Prova klinika CT-AMT-011-01

L-għan ta' dan l-istudju b'tikketta miftuħa, b'doża li teskala kien li jevalwa l-profil ta' sigurtà u t-tnaqqis ta' trigliceridi (TG) fil-plażma waqt is-sawm wara 12-il ġimgha wara l-ghoti ta' Glybera f'14-il pazjent b'LPLD. Il-pazjenti kollha kienu kkontrollati fuq dieti b'livell baxx ta' xaħam fil-perjodu ta' 12-il ġimgha tal-istudju ewlieni. L-ewwel 2 pazjenti li hadu sehem irċewew doża ta' 3 x 10¹¹ gc/kg, l-4 pazjenti ta' wara rċewew doża ta' 3 x 10¹¹ gc/kg b'kors ta' immunosoppressanti (cyclosporin orali u mycophenolate mofetil orali mill-ġurnata wara l-ghoti ta' Glybera sa Ġimgha 12) u l-aħħar 8 pazjenti rċewew doża ta' 1 x 10¹²gc/kg b'kors ta' immunosoppressanti. Ir-rispons taċ-ċellula T deher f'madwar nofs il-pazjenti mingħajr konsegwenzi kliniċi. Mid-dejta dwar it-trigliceridi, id-doża ta' 1 x 10¹² gc/kg tidher l-aqwa.

Prova klinika CT-AMT-011-02

Dan huwa studju b'tikketta miftuħa ta' alipogene tiparvovec f'doża fissa ta' 1x10¹² gc/ kg tal-piż tal-ġisem mogħtija permezz ta' serje unika ta' injezzjonijiet ġol-muskolu. Hames suġġetti eliġibbli hadu sehem fl-istudju bis-suġġetti kollha jirċievu alipogene tiparvovec. Is-suġġetti rċewew ukoll doża orali ta' kuljum ta' 3 mg/kg/kuljum ta' cyclosporine u 2 g/kuljum ta' mycophenolate mofetil li bdiet tlett ijiem qabel l-ghoti ta' alipogene tiparvovec sa ġimgha 12. Bolus wieħed ta' methylprednisolone (1 mg/kg tal-piż tal-ġisem) ingħata ġol-vina 30 minuta qabel l-ghoti ta' alipogene tiparvovec. Pazjent wieħed ġie dijanjożtjat b'embożmu pulmonari 7 ġimghat wara t-terapija. Ġie osservat tnaqqis

temporanju fit-trigliceridi sa 12-il ġimgha f'xi pazjenti individwali. Wara dan iż-żmien, il-livelli tat-trigliceridi reġġu lura għal-linja bażi. Titjib dimostrarbbl tal-metaboliżmu ta' CM wara l-ikel intwera f' 5/5 tal-pazjenti sa ġimgha 14 u fi 3/3 tal-pazjenti li kienu segwiti sa 52 ġimgha.

L-istudji kollha ta' intervent komplew fi studji ta' segwitu fuq perjodu twil. Il-pazjenti fi CT-AMT-010-01 ġew segwiti sa 5 snin (n=6) wara l-ġhoti tat-terapija, dawk fi CT-AMT-011-01 sa 5 snin (n=13), u dawk fi CT-AMT-011-02 sa sena (n=3).

Bijopsiji tal-muskoli li ttiehdu sitt xhur wara l-ġhoti, urew espressjoni fit-tul tal-gene LPL u l-preżenza tal-proteina LPL bijoloġikament attiva.

Prova klinika CT-AMT-11-03

Studju CT-AMT-011-03 kien studju retrospettiv u prospettiv kombinat ta' individwi li kienu hadu sehem fl-istudji CT-AMT-10-01, CT-AMT-11-01, CT-AMT-11-02.

Fil-perjodu ta' segwitu sa 3 snin wara l-kura, kien hemm tendenza ta' tnaqqis fl-inċidenza u s-severità ta' pankreatite fit-12-il pazjent li kellhom attackki multipli matul haġġithom.

Prova klinika CT-AMT-11-05

Segwitu ulterjuri tal-pazjenti li hadu sehem fl-istudju CT-AMT-11-03 (sa medjan ta' 5.8 snin wara esponiment għal Glybera) wera tnaqqis ta' żamma fl-isptar ta' jum wiehed għal kull pazjent kull sena meta mqabbel mal-istess tul ta' żmien qabel l-esponiment.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bi Glybera f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' deficijenza ta' lipoproteina lipase (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali kien awtorizzat taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li tohroġ kull sena u ser taġġorna dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, skont il-bżonn.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Glybera huwa mistenni li jiġi degradat minn proteina endoġina u minn passaġġi kataboliċi tad-DNA.

Distribuzzjoni mhux klinika

Wara l-ġhoti ta' Glybera għol-muskolu lill-ġrieden, id-DNA tal-vettur kienet temporanjament innotata fiċ-ċirkolazzjoni. Tmint ijiem wara l-ġhoti, ġew innotati livelli għoljin ta' sekwenza tad-DNA tal-vettur fil-muskolu injettat u fil-glandoli limfatiċi li jnixxu. Hlief għas-sit tal-injezzjoni, l-oghla għadd ta' kopji ta' DNA tal-vettur instabu fil-fwied u fid-demm. L-aktar għadd baxx ta' kopji instabu fil-moħħ, fil-pulmun, fil-qalb u fi grupp ta' muskoli li ma ġewx injettati. Fil-gonadi u fl-organi riproduttivi, kopji tad-DNA tal-vettur instabu f'livelli baxxi. Maż-żmien, livelli residwi tad-DNA tal-vettur baqgħu għoljin fil-muskolu injettat u fil-glandoli limfatiċi ingwinali filwaqt li kienu qegħdin jonqsu sew fl-organi l-oħra. Il-livelli tad-DNA tal-vettur ta' Glybera li nstabu fil-gonadi setgħu jitkejlu imma kienu aktar baxxi mill-organi l-oħra mhux fil-mira.

Kura immunosoppressanti konkometanti ma influwenzatx il-mudell ta' bijodistribuzzjoni, la f'doża baxxa u lanqas f'doża għolja fil-ġrieden. Id-disinn ta' bijodistribuzzjoni kien simili hafna fl-ispeċi l-oħra ttestjati (qtates u fniek).

Farmakokinetika klinika u eliminazzjoni

L-eliminazzjoni kienet evalwata fl-istudji kliniċi permezz tal-ġbir ta' bżieq, awrina u semen. F'CT-AMT-011-02 ingabar ukoll l-ippurgar. Wara l-ġhoti ta' Glybera lill-parteciċipanti, l-oghla konċentrazzjonijiet tad-DNA tal-vettur ġew innotati fis-serum, bi tneħħija minn log wiehed sa tnejn kull ġimgha.

Fil-bżieq, id-DNA tal-vettur kienet għada tista' tiġi nnotata sa 12-il ġimgha; fl-awrina sa 10 ġimghat u fis-semen sa 26 ġimgha. Il-pazjenti kollha ħlief għal tnejn irċevew immunosoppressant għal 12-il ġimgha. Hemm ir-riskju teoretiku li l-ghoti flimkien tal-kors ta' immunosoppressanti jwassal għal persistenza itwal tad-DNA tal-virus fis-serum kif ukoll għal eliminazzjoni itwal fil-bżieq, fl-awrina u fis-semen.

Livelli għoljin tad-DNA tal-vettur kienu osservati sa 12-il xahar wara d-dożagġ fit-tessut fil-mira għal Glybera, il-muskoli injettati tar-riglejn, imma mhux fil-muskoli li ma ġewx injettati.

Farmakokinetika fil-popolazzjonijiet speċjali eż. anzjani/indeboliment renali eċċ.

Glybera jiġi direttament injettat fl-organu fil-mira, fil-muskoli skeletali. Il-funzjoni tal-fwied u tal-kliewi, polimorfizmi taċ-ċitokromju P450 u x-xjuhija mhumiex mistennija li jinfluwenzaw l-effikaċja klinika jew is-sigurtà ta' Glybera

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Wara l-injezzjoni, Glybera kien ittollerat sew fl-istudji kollha li saru fuq l-animali bl-ebda sinjali kliniċi nnotati. Fil-ġrieden, infiltrati ċellulari lokali u sinjali ta' degenerazzjoni u rigenerazzjoni mingħajr nekrosi, dehru fid-doża klinika fil-muskolu injettat wara eżaminazzjoni istopatoloġika. Dawn l-effetti kienu jiddependu fuq id-doża iżda wrew tnaqqis maż-żmien. Kif kien mistenni, l-animali kollha żviluppaw antikorpi għall-qoxra tal-proteina tal-AAV.

Wara l-kura erba' ġimghat qabel it-tgħammir, ma dehret l-ebda tossiċità materna, fuq il-fetu u l-żvilupp fil-ġrieden. DNA tal-vettur ma setgħetx tiġi nnotata fil-feti wara l-kura kemm tan-nisa kif ukoll tal-irġiel qabel it-tgħammir.

Ma sarux studji ta' karċinogeniċità. Madankollu fi studji ta' tossiċità, ma kienet identifikata l-ebda zieda fit-tumuri. Għalkemm ma hemmx mudell kompletament adegwat tal-animali biex jevalwa l-potenzjal tumorigeniku, id-dejta tossikoloġika disponibbli ma tissuggerixxi l-ebda tħassib għal tumuriġeniċità.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Disodium phosphate anhydrous
Potassium chloride
Potassium dihydrogen phosphate
Sodium chloride
Sucrose
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Ladarba jinħall, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatament; jekk ma jintużax immedjatament, il-kunjetti għandhom jinħażnu fi frigg f'temperatura ta' 2°C sa 8°C, u protetti mid-dawl sa massimu ta' 8 sigħat.

Ladarba jinħall, il-prodott mediċinali ma għandux jerġa' jiġi ffrizat.

Jekk ma jinħażinx go frigg, il-prodott mediċinali jista' jinħażen f'siringi f'mhux aktar minn 25°C, u għandu jiġi protett mid-dawl sa massimu ta' 8 sigħat.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen u gorr il-kunnett iffriżat f' temperatura ta' -25°C sa -15°C .
Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal -kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih u apparat speċjali għall-użu, għall-amministrazzjoni jew għall-impjant

Soluzzjoni ta' 1 ml f'kunnett (ħgieg) ta' 2 ml b'tapp tal-injezzjoni ta' chlorobutyl silikonizzat, u sigill tat- tip flip-off.

Kull kaxxa tal-plastik preformata trasparenti u ssiġillata fiha jew 2 jew 3 kunjetti individwali b'folja li tassorbi l- likwdu. Il-kartuna finali ta' barra fiha għadd varjabbli ta' kaxxi skont id-doża speċifika meħtieġa għall-pazjent.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Istruzzjonijiet għal-preparazzjoni u immaniġġar u rimi

Irreferi għall-linji gwida lokali dwar il-bijosigurtà applikabbli għall-immaniġġar u r-rimi ta' prodotti mediċinali li fihom organiżmi genetikament modifikati.

L-uċuh tal-xogħol u materjali li potenzjalment setgħu ġew f'kuntatt ma' Glybera għandhom jiġu dekontaminati b'disinfettanti xierqa kontra l-virusis b'attività għal virusis *non-enveloped* (bħal hypochlorite u chlorine releasers) għal mill-inqas 10 minuti.

Preparazzjoni ta' Glybera għall-ghoti

Wara li jinħall, kull kunjett għandu jinqaleb bil-mod għal darbtejn biex jiġi żgurat taħlit uniformi. Il-kunjetti għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u għall-kulur. Is-soluzzjoni ċara għal ftit opalesxenti u mingħajr kulur għandha tkun hielsa minn frak viżibbli. Għandhom jintużaw biss soluzzjonijiet ċari u mingħajr kulur u mingħajr frak viżibbli. Jekk kunjett jidher bil-ħsara, is-siringi għall-injezzjoni m'għandhomx jiġu ppreparati u l-proċedura ta' injezzjoni għandha tiġi posposta u r-skedata. Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jiġi infurmat immedjatament.

Glybera jiġi f'pakkett speċifiku għall-pazjent u għalhekk għandu jkun fih l-ammont preċiż ta' kunjetti għal kull pazjent, ikkalkulat skont il-piż tal-pazjent.

L-ammont ikkalkulat ta' siringi għandu jimtela mill-kunjetti maħlula, u għandhom jiġu ttikkettati u mqiegħda f'kontenitur protett mid-dawl adegwat għat-trasport lejn il-kamra fejn il-pazjent ikun sejjer jirċievi l-injezzjonijiet ġol-muskolu.

Biex tiġi evitata xi injezzjoni ta' frak mit-tapp minħabba żewġ estrazzjonijiet, trid tintuża labra waħda għall-ġbid mill-kunjett (li għandha tithalla ġewwa t-tapp) u labra separata għal kull siringa.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Amsterdam
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/791/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta' Ottubru 2012

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX II

- A. **MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. **OBBLIGU SPECIFIKU GHAT-TKOMPLIJA TA' MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza bijoloġika attiva

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 45 and 61
1105 BA Amsterdam
L-Olanda

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Amsterdam
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTREIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I, Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sistema ta' Farmakoviġilanza

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jiżgura li s-sistema ta' farmakoviġilanza pprezentata f'Modulu 1.8.1 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq tkun fis-sehħ u tiffunzjona qabel u waqt li l-prodott mediċinali jkun fis-suq.

Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini. Iċ-ċiklu ta' PSUR għal-prodott mediċinali għandu jsejwi ċiklu ta' sitt xhur jew kif mitlub mis-CHMP.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet ta' farmakoviġilanza dettaljati fil-Pjan ta' Farmakoviġilanza u l-Pjan ta' Tkomplija dwar l-Effikaċja kif inhu maqbul fil-Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Applikazzjoni għall-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti tal-RMP kif maqbul mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP).

Kif imsemmi fil-linji gwida tas-CHMP dwar Sistemi tal-Ġestjoni tar-Riskju għall-prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem, l-RMP aġġornat irid jiġi pprezentat fl-istess żmien mar-Rapport Perjodiku ta' Aġġornament dwar is-Sigurtà (PSUR) li jmiss.

Barra minn hekk, RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat

- Meta tasal informazzjoni ġdida li jista' jkollha impatt fuq l-Ispeċifikazzjonijiet tas-Sigurtà, il-Pjan ta' Farmakoviġilanza jew l-attivitajiet ta' minimizzazzjoni tar-riskju
- Fi żmien 60 jum minn meta jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskju);
- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni.

Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni

L-MAH għandu jstabbilixxi reġistru tal-marda biex jiġbor informazzjoni dwar l-epidemjoloġija tal-marda u d-demografija, is-sigurtà u r-riżultati tal-effikaċja ta' pazjenti b'LPLD familjali li jkunu rċevew kura bi Glybera. Id-dettalji tal-operat tar-reġistru għandhom jiġu miftiehma mal-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti f'kull Stat Membru.

Il-pazjenti kollha kkurati bi Glybera għandhom jiġu rreġistrati fir-reġistru. Barra minn hekk, pazjenti, li jkunu rċevew kura bi Glybera fi prova klinika għandhom jiġu rreġistrati fir-reġistru fl-aħħar tal-prova. It-tobba għandhom jiġu mhegġa wkoll biex jirreġistraw pazjenti b'LPLD familjali li ma jkunux ikkurati bi Glybera.

L-MAH għandu jiftiehem fuq id-dettalji ta' programm ta' aċċess ristrett mal-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti u għandu jimplementa programm bhal dan b'mod nazzjonali qabel it-tneġġja. Glybera għandu jinghata biss jekk il-professionisti tal-kura tas-saħħa involuti fil-kura ta' pazjent jkunu rċevew il-pakkett edukattiv u jekk min jippreskrivi jikkonferma li l-pazjent jaqbel li jipparteċipa fir-reġistru.

Il-pakkett edukattiv għall-professionisti tal-kura tas-saħħa għandu jiġu miftiehem mal-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti qabel ma jitqassam u għandu jkun jikkonsisti mill-komponenti li ġejjin:

- Informazzjoni dwar il-prodott (sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, fuljett ta' taġhrif għall-pazjent u kartuna ta' twissija għall-pazjent)
- Materjal edukattiv għall-professionisti tal-kura tas-saħħa
- Materjal edukattiv għall-pazjenti
- Djarju ta' avvenimenti għall-pazjent

1) Materjal edukattiv għall-Ispizjara inkluż l-elementi ewlenin li ġejjin dwar is-sigurtà:

- Linji gwida dettaljati għar-riċeviment u l-ħażna tal-prodott, il-proċedura għall-preparazzjoni, l-immaniġġjar u r-rimi ta' Glybera

Gwida biex jiġi żgurat li l-pazjenti jirċievu l-Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent inkluża fil-pakkett.

2) Materjal edukattiv għat-tobba u għall-professionisti oħra tal-kura tas-saħħa involuti fil-kura ta' pazjenti bi Glybera inkluż l-elementi ewlenin li ġejjin dwar is-sigurtà:

- Linji gwida għall-immaniġġjar, l-ghoti u rimi sigur ta' Glybera
- Gwida dwar l-għażla ta' pazjenti xierqa għall-kura bi Glybera inkluż:
 - il-ħtieġa għall-ittejtjar ġenetiku li għandu jitwettaq qabel il-bidu tal-kura sabiex jiġu identifikati l-pazjenti li huma eligibbli għal kura
 - li l-pazjenti m'għandhomx ikunu qegħdin jiehdu prodotti mediċinali kontra l-plejtlits jew mediċini oħra kontra l-koagulazzjoni fil-hin tal-injezzjoni
 - il-ħtieġa li tiġi eskluża infezzjoni qabel il-bidu ta' kura immunosoppressanti
 - il-ħtieġa li l-pazjenti kollha jiġu rreġistrati fi programm ta' sorveljanza fit-tul
- Il-ħtieġa ta' loppju reġjonali jew spinali
- Gwida dwar il-ħtieġa għal għoti ta' immunosoppressiv qabel u wara l-kura
- Gwida dwar il-ħtieġa li jitkejjel ir-rispons immuni fil-linja bażi u f'6 u 12-il xahar wara l-kura
- Gwida dwar il-prevenzjoni ta' riskji assoċjati mal-injezzjonijiet ta' Glybera ġol-muskoli, inkluż il-ħtieġa biex injezzjonijiet jinghataw taħt ultrasound jew gwida elettrofizjoloġika
- Istruzzjonijiet dettaljati dwar id-doża, l-għadd u l-lokalizzazzjoni tal-injezzjonijiet
- Gwida dwar il-kura ta' wara tal-pazjent inkluż il-monitoraġġ għad-deni
- Informazzjoni dwar l-użu ta' Glybera u l-evitar tat-tqala
- Il-ħtieġa li jiġi pprovdut materjal edukattiv lill-pazjenti u li jintalab il-kunsens infurmat taġghom biex jiġu rreġistrati fir-reġistru qabel il-kura

- Il-htieġa li pazjenti jingħataw parir dwar:
 - il-htieġa u t-tul ta' kontraċezzjoni barriera
 - biex ma jagħtux organi u lanqas demm u lanqas ċelluli
 - dwar il-htieġa li jkomplu fuq dieta b'livell baxx ta' xaham u jevitaw ix-xorb tal-alkoħol
 - il-htieġa li jgħorru-kartuna l-iskeda ta' twissija għall-pazjent, li hija nkluża f'kull pakkett, magħhom f'kull hin
 - l-użu ta' djarju ta' avvenimenti
- Dettalji tar-registru tal-marda:
 - li r-registrazzjoni hija mandatorja għal pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu kura bi Glybera
 - li l-pazjenti li qegħdin jirċievu kura bi Glybera fi prova klinika għandhom jiġu rreġistrati fir-registru fl-aħħar tal-prova
 - li, fejn possibbli, pazjenti b'LPLD familjali li ma jkunux ikkurati bi Glybera għandhom jiġu rreġistrati.
 - il-htieġa li jinkiseb il-kunsens infurmat tal-pazjent qabel il-kura
 - kif il-pazjenti jiġu rreġistrati fih – inkluż dawk li ma jkunux ikkurati bi Glybera

3) Materjal edukattiv għal pazjenti li qegħdin jirċievu kura bi Glybera inkluż l-elementi ewlenin li ġejjin dwar is- sigurtà:

- Informazzjoni dwar il-proċedura ta' kura bi Glybera
- Informazzjoni dwar is-sinjali u sintomi li għandhom jiġu mmonitorati wara l-kura inkluż:
 - informazzjoni dwar is-sinjali u s-sintomi ta' tnaqqis/telf ta' effikaċja
 - l-użu ta' djarju ta' avvenimenti u x'għandu jiġi rreġistrat
- Informazzjoni dwar il-htieġa ta' segwitu fit-tul għal Glybera, inkluż ir-registru
- Informazzjoni dwar il-htieġa li tiġi evitata t-tqala
- Parir dwar il-htieġa u t-tul ta' kontraċezzjoni barriera
- Biex ma jagħtux organi u lanqas demm u lanqas ċelluli
- Parir dwar il-htieġa li jkomplu fuq dieta b'livell baxx ta' xaham u jevitaw li jixorbu l-alkoħol
- Il-htieġa li jgħorru l-kartuna ta' twissija għall-pazjent, li hija inkluża f'kull pakkett, magħhom f'kull hin

L-MAH għandu jipprovdi wkoll kartuna ta' twissija għall-pazjent f'kull pakkett ta' medicina, li t-test tagħha huwa inkluż fl-Anness III.

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU GHAT-TKOMPLIJA TA' MIŻURI TA' WARJA L-AWTORIZZAZZJONI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

| Deskrizzjoni | Data mistennija |
|--|--|
| <p>L-MAH għandu jstabilixxi programm ta' sorveljanza fit-tul/registru tal-marda biex jiġbor informazzjoni dwar l-epidemjoloġija tal-marda u d-demografija, is-sigurtà, u r-risultati dwar l-effikaċja tal-pazjenti kkurati bi Glybera.</p> <p>Ir-registru għandu jsir skont protokoll miftiehem minn qabel.</p> <p>fl-istudji kliniċi (CT-AMT-010-01, CT-AMT 011-01, CT-AMT 011-02) għandhom jiġu segwiti fir-registru tal-LPLD.</p> <p>Il-pazjenti kollha kkurati bi Glybera għandhom jiġu rreġistrati fir-registru u għandu jsir ġbir sistematiku tad-dejta biex jarrikkixxi d-database:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) dwar dejta fuq l-effikaċja bħal markaturi biokimiċi bħala parti mill-prattika normali u l-frekwenza u severità ta' pankreatite u 2) dwar is-sigurtà inkluż l-immunogeniċità kontra Glybera u LPL. 3) Djarju tad-dieta u dejta dwar il-kwalità tal-ħajja għandhom jiġu rreġistrati wkoll. <p>Id-dijanjozi ta' LPLD għandha tiġi kkonfermata minn ittestjar ġenetiku. Huwa rakkomandat segwitu ta' 15-il sena għal kull pazjent ikkurat.</p> | <p>Qabel it-tnejja tal-prodott f'kull pajjiż</p> <p>PSUR/ evalwazzjoni mill-ġdid ta' kull sena</p> |
| <p>Evalwazzjoni tal-metaboliżmu ta' chylomicron wara l-ikel f'mill-inqas 12-il pazjent qabel il-kura u 12-il xahar u 24 xahar wara l-kura bi Glybera li għandha tintgħazel flimkien mal-pazjenti inklużi fl-istudju CT-AMT.011.02; u tmien suġġetti f'saħħithom fit-tieni studju.</p> <p>Evalwazzjoni tar-rispons immuni fil-linja bażi, 6 xhur u 12-il xahar f'mill-inqas 12-il pazjent ġdid ikkurati.</p> <p>L-istudji għandhom isiru skont protokoll miftiehem minn qabel.</p> <p>L-istudji għandhom jirreġistraw mill-inqas 4 individwi fis-sena u għandhom jibdew f'Ġunju 2015</p> <p>Risultati mill-istudju għandhom jiġu riveduti kull sena.</p> | <p>31 Diċembru 2022</p> |

| | |
|--|---|
| <p>Evalwazzjoni mill-ġdid tar-rispons immuni mill-pazjenti kollha rreġistrati fl-istudju CT-AMT-011-01 billi jintuza metodu vvalidat ta' analiżi għandha tiġi pprovduta wkoll.</p> <p>L-analiżi li għandha tintuża fl-istudju jehtieg tiġi miftieha.</p> | <p>PSUR/ evalwazzjoni mill-ġdid ta' kull sena</p> |
|--|---|

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

A. TIKKETTAR

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA

Kaxxa Blu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Glybera $3 \times 10_{12}$ kopji tal-genoma/ml soluzzjoni għal injezzjoni
Alipogene tiparvovec

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kunjett fih 1 ml ta' soluzzjoni li tista' tiġi estratta li fiha $3 \times 10_{12}$ kopji tal-genoma (gc) ta' alipogene tiparvovec.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Potassium chloride
Potassium dihydrogen phosphate
Sodium chloride
Disodium phosphate
Sucrose
Ilma għall-injezzjonijiet
Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għal injezzjoni
Pakkett speċifiku għall-pazjent li fih ammont suffiċjenti ta' kunjetti biex jagħti doża lil kull pazjent
Fih ukoll folja li tassorbi l-likwidu.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ġol-muskoli.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Żmien kemm idum tajjeb wara li jinfetah għall-ewwel darba fis-siringi: 8 sığhat (jekk l-ispazju jippermetti)

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen u ttrasporta l-kunjett iffriżat f' temperatura ta' -25°C sa -15°C.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha organiżmi ġenetikament modifikati.
Mediċina li ma tintużax għandha tintrema skont ir-regoli lokali għal organiżmi ġenetikament modifikati.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, L-Olanda.

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

EU/1/12/791/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

TIKKETTA FUQ IL-KAXXA TRASPARENTI SSIĞILLATA TAL-PLASTIK (pakkett ta' 2 kunjetti)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Glybera 3×10^{12} kopji tal-genoma/ml soluzzjoni għal injezzjoni
Alipogene tiparvovec

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

uniQure biopharma B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Għal użu ġol-muskoli

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Ahżen fil-friza f' temperatura ta' -25°C sa -15°C .

Dan il-prodott fih organiżmi ġenetikament modifikati.

Daqs tal-pakkett 2 kunjetti

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

TIKKETTA FUQ IL-KAXXA TRASPARENTI SSIĠILLATA TAL-PLASTIK (pakkett ta' 3 kunjetti)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Glybera $3 \times 10_{12}$ kopji tal-genoma/ml soluzzjoni għal injezzjoni
Alipogene tiparvovec

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

uniQure biopharma B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Għal użu ġol-muskoli

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Ahżen fil-friza f' temperatura ta' -25°C sa -15°C .

Dan il-prodott fih organiżmi ġenetikament modifikati.

Daqs tal-pakkett 3 kunjetti

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

TIKKETTA FUQ IL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Glybera $3 \times 10_{12}$ kopji tal-genoma/ml soluzzjoni għal injezzjoni
Alipogene tiparvovec
Għal użu ġol-muskoli

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 ml

6. OHRAJN

Ahżen fil-friza f' temperatura ta' -25°C sa -15°C .

Dan il-prodott fih OGM.

Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent

Informazzjoni fuq quddiem:

Glybera
Skeda Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent

Numru tal-lott individwali:
Data tal-kura:
Isem tat-tabib:
Numru tat-Telefon tat-Tabib:
Numru tal-Kodiċi tal-Pazjent:

Manifattur tal-prodott u d-detentur tal-liċenzja:
uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Amsterdam
Il-Pajjiżi l-BaxxiL-Olanda

Informazzjoni fuq wara:

Informazzjoni għall-pazjenti: Żomm din il-kartuna miegħek f'kull hin! Ippreżenta din il-kartuna lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa (tabib, infermier) waqt konsultazzjoni jew kura fl-isptar!

Informazzjoni għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa: Id-detentur ta' din il-kartuna irċieva Glybera, prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni għal defiċjenza familjali tal-lipoproteina lipase, li fih organiżmi ġenetikament modifikati. Glybera huwa awtorizzat għal kura ta' darba biss u m'għandux jerga' jingħata. Meta tirrapporta reazzjonijiet avversi possibbli, jekk jogħġbok inkludi n-numru tal-lott individwali stampat fuq quddiem ta' din il-kartuna. Id-detentur m'għandux jagħti demm, organi jew tessut u għandu juża kontraċezzjoni barriera tal-inqas 12-il xahar wara l-kura bi Glybera.

Prodott mediċinali m'għandux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall utent

Glybera 3 x 10₁₂ kopji tal-genoma /ml soluzzjoni għal injezzjoni Alipogene tiparvovec

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett.
- Inġhatajt kartuna għall-pazjent mit-tabib tiegħek. Aqraha sew u segwi l-istruzzjonijiet relatati.
- Għandek tippreżenta din il-kartuna lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa (tabib, infermier) tiegħek waqt konsultazzjoni jew kura fl-isptar. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Glybera u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Glybera
3. Kif għandu jinghatalek Glybera
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Glybera
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Glybera u għalxiex jintuza

Glybera fih alipogene tiparvovec, prodott ta' terapija tal-ġeni li jaħdem billi jwassal ġene fil-ġisem biex jikkoreġi deficijenza ġenetika. Jaħmel parti minn grupp ta' mediċini msejja sustanzi li jimmodifikaw il-lipidi.

ondizzjoni speċifika li tintiret magħrufa bħala “deficijenza tal-lipoproteina lipase (LPLD - *lipoprotein lipase deficiency*)”.

Lipoproteina lipase (LPL - *lipoprotein lipase*) hija sustanza li tinstab b'mod naturali fil-ġisem (magħrufa bħala enzima) li tikkontrolla l-livell ta' ċerti xaħmijiet fid-dem. Fid-deficijenza tal-lipoproteina lipase, din l-enzima hija nieqsa minhabba difett ġenetiku. Persuni li huma affettwati minn din il-kondizzjoni għandhom akkumulazzjoni ta' livelli għoljin ta' xaħm fid-dem tagħhom (hyperchylomicronemia).

Lipoproteina lipazi (LPL) hija sustanza li tinstab b'mod naturali fil-ġisem (magħrufa bħala enzima) li tikkontrolla l-livell ta' ċerti xaħmijiet fid-dem. Fid-deficijenza tal-lipoproteina lipazi, din l-enzima hija nieqsa minhabba difett ġenetiku. Persuni li huma affettwati minn din il-kondizzjoni għandhom akkumulazzjoni ta' livelli għoljin ta' xaħm fid-dem tagħhom (hyperchylomicronemia).

Glybera jintuza fil-kura ta' pazjenti adulti dijanjostikati bid-deficijenza tal-lipoproteina lipase (LPLD) u li jbatu minn attakki severi jew multipli ta' pankreatite minkejja restrizzjonijiet ta' xaħm fid-dieta. Id-dijanjosji ta' LPLD għandha tiġi kkonfermata permezz ta' ttestjar ġenetiku. Glybera jinghatalek biss jekk turi livelli evidenti tal-proteina LPL fid-dem tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Glybera

Tihux Glybera

- jekk inti allergiku għal alipogene tiparvovec jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6 'Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra').
- jekk is-sistema immuni tiegħek ma taħdimx tajjeb
- jekk għandek zieda fir-riskju ta' tnixxija ta' demm u jew mard fil-muskoli
- jekk qed tiehu kontraċettivi orali

Jekk xi wiehed minn dawn ta' hawn fuq japplika għalik, jew jekk mintix ċert minn xi wiehed minn dawn ta' hawn fuq, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Glybera.

Twissijiet u prekawzjonijiet

- Huwa importanti li tifhem sew il-benefiċċji u r-riskji assoċjati mal-kura billi titkellem mat-tabib tiegħek
- Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek infezzjoni attiva ta' kwalunkwe tip qabel ma tiehu l-medicini li ser tinghata biex tnaqqas id-difiża tal-gisem tiegħek (medicini immunosoppressanti) u qabel ma tircievi Glybera. Ara wkoll sezzjoni 3, "Kif għandu jinghatalek Glybera".
- Glybera huwa prodott ta' terapija tal-ġeni. Fih organiżmi ġenetikament modifikati. Wara l-kura bi Glybera, taghtix demm, organi, tessut u ċelluli għal trapjant sabiex jiġi evitat it-tixrid ta' ċelluli li fihom il-medicina tiegħek.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tbatid mid-dijabete.
- Għandek tkompli ssegwi dieta ristretta mix-xaħam, u hielsa mill-alkoħol. Persuni dijanjostikati bid-defiċjenza ta' lipoproteina lipase huma avżati biex joqogħdu attenti bid-dieta tagħhom, kemm qabel kif ukoll wara t-terapija bi Glybera; għandhom jirrestringu l-konsum ta' 'xaħmijiet normali fid-dieta' u m'għandhomx jixorbu alkoħol.

Testijiet addizzjonali ta' monitoraġġ

Sejrin jittiehdu ammonti żgħar ta' demm qabel il-kura, 6 xhur u 12-il xahar wara l-kura, biex jitkejjel kif is-sistema immuni (difiża) tal-gisem tiegħek qieghda tirrispondi għall-kura bi Glybera.

Tfal u adolexxenti

Glybera mhux rakkomandat għall-użu fit-tfal u fl-adolexxenti taħt it-18-il sena.

Medicini oħra u Glybera

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi medicina oħra, inkluż medicini mingħajr riċetta tat-tabib. B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu dawn il-gejjin qabel ma tinghata Glybera:

- Medicina li taffettwa l-koagulazzjoni tad-demm eż. acetylsalicylic acid (eż. aspirina), sustanza preżenti f' hafna medicini użati biex itaffu l-uġigh u jnaqqsu d-deni, kif ukoll medicini użati biex jipprevjenu t-tagħqid tad-demm, eż. antikoagulanti bħal warfarin, heparin. Dawn il-medicini m'għandhomx jittiehdu għal mill-inqas ġimgħa qabel l-injezzjonijiet fir-riglejn jew ġurnata wara li tkun hadt l-injezzjonijiet. Jekk tiehu dawn il-medicini qabel ma tiehu jew fl-istess waqt li tkun qed tiehu Glybera, dan jista' jikkawża tbenġil bla bżonn jew tnixxija ta' demm mis-siti tal-injezzjoni.
- Kontraċettivi orali (ara sezzjoni 2 'Tihux Glybera')

Glybera ma' alkoħol

Persuni dijanjostikati bid-defiċjenza ta' lipoproteina lipase huma avżati biex joqogħdu attenti bid-dieta tagħhom, kemm qabel kif ukoll wara t-terapija bi Glybera; m'għandhomx jixorbu alkoħol.

Glybera ma' alkoħol

Persuni dijanjostikati bid-defiċjenza ta' lipoproteina lipaži huma avżati biex joqogħdu attenti bid-dieta tagħhom, kemm qabel kif ukoll wara t-terapija bi Glybera; ma għandhomx jixorbu l-alkoħol.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Glybera mhuwiex normalment irrakkomandat għall-użu waqt it-tqala. Hemm informazzjoni limitata hafna dwar is-sigurtà ta' Glybera f'nisa tqal.

- Huwa importanti li tgħid lit-tabib tieghek jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila, jew qed tippjana li toħroġ tqila. It-tabib għandu jkoll il-benefiċċji għalik kontra r-riskji lit-tarbija tieghek jekk tiehu Glybera waqt li inti tqila. Uża kontraċezzjoni barriera xierqa bħal kondoms biex tevita li toħroġ tqila waqt il-kura u għal mill-inqas 12-il xahar wara l-kura. Tihux kontraċettivi orali peress li għandhom il-potenzjal li jaggravaw il-marda tieghek; Uża kondoms sabiex l-inqas ammont possibbli ta' Glybera jista' jgħaddi lil/mis-sieheb/sieħba tieghek.
- Jekk toħroġ tqila waqt kura bi Glybera, għid lit-tabib tieghek.

Mhuwiex magħruf jekk Glybera jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-treddigh mhuwiex rakkomandat waqt kura bi Glybera.

Pazjenti irġiel għandhom jużaw kondoms għal mill-inqas 12-il xahar wara injezzjoni bi Glybera. L-użu ta' kondoms inaqas l-ammont ta' Glybera li jista' jibqa fil-gisem tal-mara.

Sewqan u thaddim ta' magni

Sturdament kien osservat b'mod komuni wara l-ghoti ta' Glybera. Għandek tikkunsidra dan waqt li tkun qed issuq jew thaddem magni. Kellem lit-tabib tieghek dwar dan.

Informazzjoni importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Glybera

Glybera fih sodium u potassium. L-ammont ta' sodium u ta' potassium li tista' tirċievi jiddependi fuq l-għadd ta' injezzjonijiet li teħtieġ; it-tabib tieghek għandu jikkalkula dan skont il-piż tieghek.

Għandek tiehu dan f'konsiderazzjoni jekk tkun fuq dieta ta' sodium ikkontrollat.

Din il-medicina fiha potassium, inqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull ghotja f'27 sit tal-injezzjoni sa 60 sit tal-injezzjoni, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mill-potassium'.

3. Kif għandu jingħatalek Glybera

Terapija bi Glybera għandha tkun taħt is-sorveljanza ta' tabib speċjalizzat fil-kura ta' pazjenti affettwati bil-kondizzjoni tieghek u għandha tingħatalek minn tabib jew infermier ikkwalifikat u mħarreg kif xieraq.

Glybera jingħatalkek f'sezzjoni ta' għoti terapewtiku uniku fi sptar. F'dan il-hin se jingħataw serje ta' injezzjonijiet (27 sa 60 injezzjoni) fil-muskoli kemm fil-parti ta' fuq kif ukoll fil-parti ta' isfel tar-riglejn. Id-doza li teħtieġ tiddependi fuq il-piż tieghek u tiġi kkalkulata mit-tabib tieghek.

Minhabba l-għadd kbir ta' injezzjonijiet individwali li se tirċievi matul is-sessjoni ta' terapija bi Glybera, se tingħata jew loppju reġjonali fl-ispina (li se jmewwitlek riglejk biss), jew loppju aktar lokalizzat qabel ma tingħata l-injezzjonijiet ta' Glybera. It-tabib tieghek se jkellmek dwar il-loppju u kif se jingħata.

Wara li tkun ingħatat Glybera, tista' tinnota li riglejk ikollhom kulur safrani; dan jista' jseħh fil-każ li jkun intuża l-jodju biex inaddaflek (jisterilizzalek) saqajk qabel ma tirċievi l-medicina. Dan jitleq wara perjodu ta' żmien qasir. Ikkollok bżonn toqgħod l-isptar għal ftit sigħat jew għal lejl biex jiġi aċċertat li ma kellekxi xi effetti sekondarji mill-medicina jew mill-loppju.

Glybera għandu jingħatalek f'sessjoni unika ta' kura biss. L-ghoti mill-gdid ta' Glybera wara din l-ewwel sessjoni ta' kura mhux rakkomandat.

Huwa importanti li waqt l-ewwel għoti ta' Glybera, is-sistema immuni (difiza) tal-ġisem tiegħek ma tkunx attivata. Biex dan jiġi evitat, it-tabib tiegħek se jordnatek ukoll kura li trazzan is-sistema immuni (magħrufa bħala immunosoppressanti), li tibda 3 ijiem qabel il-ġurnata tal-injezzjoni bi Glybera u għal 12-il ġimgħa wara. Eżempji ta' dawn l-immunosoppressanti huma ciclosporin, mycophenolate mofetil. Barra minn hekk methylprednisolone jista' jingħata nofs siegħa qabel l-għoti ta' Glybera. Huwa importanti li tiegħu dawn il-medicini skont l-istruzzjonijiet mogħtija. Tiqafx tiegħu dawn mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek għal aktar informazzjoni dwar il-medicina immunosoppressanti eżatta li tkun qed tiegħu.

Jekk tiegħu Glybera aktar milli suppost

Peress li din il-medicina tingħatalek minn tabib, huwa improbabbli li tingħata żzejjed. Jekk bi żball tirċievi żewġ dożi f'sit ta' injezzjoni waħda dan jista' jwassal għal aktar reazzjoni lokali bħal tbengil jew sensitività. It-tabib tiegħek se jikkura dan kif xieraq.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni hafna (jistgħu jaffetwaw lil aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- uġiġħ fir-rigħel(rigħlejn) (uġiġħ fl-estremitàjiet)
- zieda fit-temperatura tal-ġisem
- għeja
- uġiġħ ta' ras
- tbengil fil-muskoli tal-parti ta' fuq u ta' isfel tar-rigħlejn minhabba l-injezzjonijiet. Dawn idumu biss għal żmien qasir
- Żieda tal-livell fid-demem tal-enzima tal-muskoli creatine kinase.

Komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- uġiġħ addominali
- nawsjja
- stitikezza
- tertir ta' bard
- deni
- uġiġħ fil-muskoli u wegħat fil-ġogi, wegħat u ebusija
- diffikultà fit-tehid tan-nifs, uġiġħ fis-sider mat-tehid tan-nifs u palpitazzjonijiet li jistgħu jiġu kkawżati minn imblukkar tal-kanal tad-demem prinċipali tal-pulmun
- sensazzjoni ta' ħruq
- pressjoni għolja għolja
- sensazzjoni bħal dik ta' insetti mixjin fuq (jew taħt) il-ġilda
- zamma tal-ilma
- tnaqqis fl-aptit
- sturdament
- raxx fil-ġilda
- spażmi fil-muskoli
- sturdament
- tkabbir tax-xagħar
- skonfort fis-sit tal-injezzjoni, nefha, raxx u uġiġħ.

Effetti sekondarji mill-immunosoppressanti tiegħek

Minbarra li tingħata Glybera, se tingħata medicini oħrajn imsejha immunosoppressanti (ara sezzjoni 3

‘Kif għandu jingħatalek Glybera’). Huwa importanti li ssaqsi lit-tabib tiegħek dwar l-effetti sekondarji ta’ dawn il-medicini l-oħra. It-tabib tiegħek għandu jagħtik kopja tal-fuljett ta’ tagħrif tal-pazjent (bħal dan) għall-immunosoppressanti li teħtieġ tiegħu. Tiqafx teħodhom mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhux elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imnizzla f’ [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-medicina.

5. Kif taħzen Glybera

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara ‘JIS’. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta’ dak ix-xahar.

Kunjetti għandhom jinħażu u jiġu ttrasportat iffriżati f’temperatura ta’ -25°C sa -15°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

Ladarba jinhall, il-prodott medicinali għandu jintuża immedjatament; jekk ma jintużax immedjatament, il-kunjetti għandhom jinħażnu fi friġġ f’temperatura ta’ 2°C sa 8°C, u għandhom jiġu protetti mid-dawl sa massimu ta’ 8 sigħat.

Jekk ma jinħażinx go friġġ, il-prodott medicinali jista’ jinħażen f’ siringi f’mhux aktar minn 25°C, u għandu jiġi protett mid-dawl sa massimu ta’ 8 sigħat.

Din il-medicina fiha organiżmi ġenetikament modifikati u għandha tintrema skont ir-regoli lokali għal medicini bħal dawn.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X’fih Glybera

Is-sustanza attiva hi alipogene tiparvovec.

Kull kunjett ta’ alipogene tiparvovec fih 1 ml ta’ soluzzjoni li, li fiha 3×10^{12} kopji tal-genoma (gc - genome copies).

Kull pakkett speċifiku għall-pazjent fih ammont suffiċjenti ta’ kunjetti biex jagħti doża ta’ 1×10^{12} gc/kg tal-piż tal-ġisem lil kull pazjent.

Is-sustanzi l-oħra huma disodium phosphate, potassium chloride, potassium dihydrogen phosphate, sodium chloride, sucrose, u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Glybera u l-kontenut tal-pakkett

Glybera huwa soluzzjoni għal injezzjoni ċara għal ftit opalescenti, mingħajr kulur, li tiġi f’kunjetti trasparenti tal-

ħġieġ b’tapp tal-injezzjoni silikonizzati u sigil tat-tip flip-off.

Kull kaxxa tal-plastik trasparenti preformata u ssiġillata fiha jew 2 jew 3 kunjetti individwali b’folja li tassorbi l-likwidu. Il-pakkett speċifiku għall-pazjenti fih għadd varjabbli ta’ kaxxi bbażat fuq il-piż tal-ġisem tal-pazjent.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

uniQure biopharma B.V., Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, L-Olanda.

Manifattur

uniQure biopharma B.V., Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, L-Olanda.

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: + 46 8 753 35 20

Slovenská republika

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

Italia

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina kienet awtorizzata taht 'cirkustanzi eccezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-medicina. L-Agenzija Ewropea ghall-Medicini se tirrevedi kull tip ta' informazzjoni gdida dwar din il-medicina kull sena u dan il-fuljett se jigi aggornat kif mehtieg.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea ghall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Hemm ukoll links ghal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.

It-taghrif li jmiss qed jinghata biss ghall-professjonisti fil-qasam mediku:

Terapija bi Glybera ghandha tigi preskritta u ghandha tinghata taht is-supervizjoni ta' tabib b' kompetenza fil-kura ta' pazjenti b'LPLD u fl-ghoti ta' terapija tal-gehi, f'konsultazzjoni shiha mal-pazjent. Matul l-ghoti ta' Glybera kura medika u sorveljanza xierqa ghandhom dejjem ikunu disponibbli f'kaz ta' avveniment anafilattiku wara l-ghoti.

Pozologija

Id-doza massima totali ta' Glybera ghall-ghoti hija ta' 1×10^{12} gc/kg tal-piz tal-gisem.

Glybera huwa awtorizzat ghal kura ta' darba biss. Ma hemm l-ebda taghrif disponibbli dwar l-ghoti mill-gdid ta' Glybera, ghalhekk Glybera m'ghandux jerga' jinghata.

Glybera jinghata bhala serje unika ta' injezzjonijiet fil-muskolu fir-riglejn. Id-doza f'kull sit tal-injezzjoni hija ta' 1.5×10^{12} gc, jew ta' 0.5 ml ta' soluzzjoni ghal injezzjoni. Ghal kull sit tal-injezzjoni, ghandha tintuza siringa wahda ta' 1 ml bil-volum immarkat b' mod car kull 0.5 ml. Il-volumi f'kull sit tal-injezzjoni m'ghandhomx ikunu aktar minn 0.5 ml. Is-siringi m'ghandhomx jintuzaw aktar minn darba.

Il-kura ghandha tigi mmonitorjata permezz tal-kejl tal-antikorpi newtralizzanti u r-rispons u taç-çelluli T kontra AAV1 u LPL^{S447X} u r-rispons taç-çellula T fil-linja bazi kif ukoll 6 u 12-il xahar wara l-kura.

Glybera għandu jintuża biss meta id-dijanjozi ta' LPLD tkun għet ikkonfermata permezz ta' test ġenetiku adegwat.

Biex jiġi kkalkulat l-għadd ta' kunjetti, il-piż tal-pazjent jiġi ddeterminat sal-eqreb kg shih. Il-piż tal-pazjent għandu jiġi diviż bi 3, u mqarreb għall-eqreb oghla numru shih. Dan huwa l-għadd ta' kunjetti li għandhom jinghataw.

Biex jiġu kkalkulati l-għadd ta' siti tal-injezzjoni u l-għadd ta' siringi, il-piż tal-pazjent jiġi stabbilit sal-eqreb kg shih. Il-piż tal-pazjent għandu jiġi diviż bi 3, imbagħad mingħajr ma dan in-numru jiġi mqarreb għall-eqreb numru shih, jiġi multiplikat bi 2 u mqarreb sal-eqreb oghla numru shih. Dan huwa l-għadd ta' siti tal-injezzjoni u l-għadd totali ta' siringi (kull waħda mimlija b'0.5 ml) meħtieġa biex jinghata volum ta' 0.5 ml f'kull sit tal-injezzjoni għall-kura tal-pazjent.

Eżempji ta' skedi tipici ta' dozi bbażati fuq il-piż tal-ġisem ta' pazjenti huma murija fit-tabella hawn taħt:

| Piż tal-ġisem (kg) | Għadd ta' kunjetti (1 ml) | Għadd ta' siringi ta' 1 mL (kull waħda mimlija b'0.5 ml) | Għadd ta' siti tal- injezzjoni |
|--------------------|---------------------------|--|-----------------------------------|
| 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 |

Minn tlett ijiem qabel u sa 12-il ġimgħa wara l-ghoti ta' Glybera għandu jinghata kors immunosoppressiv: huwa rakkomandat ciclosporin (3 mg/kg/kuljum) u mycophenolate mofetil (2 x 1 g/kuljum).

Barra minn hekk, nofs siegħa qabel l-injezzjoni ta' Glybera għandu jinghata bolus ta' 1 mg/kg ta' methylprednisolone ġol-vina.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Glybera fit-tfal u fl-adolexxenti taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Anzjani

Hemm esperjenza limitata fl-użu ta' Glybera f'individwi anzjani. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża ta' Glybera fil-popolazzjoni anzjana.

Id-doża ta' immunosoppressanti jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata.

Indeboliment renali jew epatiku

Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' Glybera f'pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża ta' Glybera.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Wara l-injezzjoni ġol-muskolu, il-pazjent se jirċievi injezzjonijiet multipli ta' 0.5 ml (injezzjoni waħda kull siringa), imqasma fuq il-muskoli kemm fil-parti ta' fuq kif ukoll ta' isfel tar-riglejn, taħt kondizzjonijiet aseptiċi bħal jodju.

Huwa rakkomandat loppju spinali jew reġionali qabel l-ghoti ġol-muskolu, minhabba l-għadd ta'

injezzjonijiet meħtieġa. F'każ ta' kontraindikazzjoni għal proċedura bħal din, huwa rakkomandat li tingħata sedazzjoni fil-fond minflok.

Glybera m'għandu, taħt l-ebda ċirkostanza, jingħata ġol-vina jew arterja.

Biex tiġi żgurata injezzjoni ġol-muskolu, hija rakkomandata gwida elettrofizjoloġika jew permezz ta' ultrasound tal-injezzjonijiet.

Istruzzjonijiet għall-użu, immaniġġar u rimi

Irreferi għal-linji gwida lokali dwar il-bijosigurtà applikabbli għall-immaniġġar u r-rimi ta' prodotti mediċinali li fihom organiżmi ġenetikament modifikati.

L-uċuh tal-xogħol u materjali li potenzjalment setgħu ġew f'kontatt ma' Glybera għandhom jiġu dekontaminati b'disinfettanti xierqa kontra l-virusis b'attività għal virusis *non-enveloped* (bħal hypochlorite u chlorine releasers) għal mill-inqas 10 minuti.

Preparazzjoni ta' Glybera għall-ġhoti

Wara li l-ammont ta' Glybera li għandu jingħata jkun ġie kkalkulat (ara sezzjoni 4.2), nehhi l-ġhadd korrett ta' kunjetti għall-użu ta' darba mill-friża biex jinhallu f'temperatura tal-kamra (15°C sa 25°C), għal madwar 30-45 minuta qabel ma timtela s-siringa.

Wara li jinhall, kull kunjett għandu jinqaleb bil-mod għal darbtejn biex jiġi żgurat taħlit uniformi. Il-kunjetti għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u għall-kulur. Is-soluzzjoni ċara għal ftit opalxanti u mingħajr kulur għandha tkun hielsa minn frak viżibbli. Għandhom jintużaw biss soluzzjonijiet ċari u mingħajr kulur u mingħajr frak viżibbli. Jekk kunjett jidher bil-ħsara, is-siringi għall-injezzjoni m'għandhomx jiġu ppreparati u l-proċedura ta' injezzjoni għandha tiġi posposta u r-rispedata. Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għandu jiġi infurmat immedjatament.

Glybera jiġi f'pakkett speċifiku għall-pazjent u għalhekk għandu jkun fih l-ammont preċiż ta' kunjetti għal kull pazjent, ikkalkulat skont il-piż tal-pazjent.

L-ammont ikkalkulat ta' siringi għandu jimtela mill-kunjetti mahlula, u għandhom jiġu ttikkettati u mqieghda f'kontenitur protett mid-dawl adegwat għat-trasport lejn il-kamra fejn il-pazjent ikun sejjer jirċievi l-injezzjonijiet ġol-muskolu.

Biex tiġi evitata xi injezzjoni ta' frak mit-tapp minħabba żewġ estrazzjonijiet, trid tintuża labra waħda għal ġbid mill-kunjett (li għandha tithalla ġewwa t-tapp) u labra separata għal kull siringa.