

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

Medicamentul nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Glybera  $3 \times 10^{12}$  copii genomice/ml soluție injectabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### 2.1 Descriere generală

Alipogen tiparvec conține varianta genică LPL<sup>S447X</sup> a lipoproteinlipazei umane (LPL) într-un vector. Vectorul cuprinde o capsulă proteică derivată din serotipul 1 al virusului adenoasociat (VAA1), promotorul citomegalovirusului (CMV), un element de reglare posttranscripțională a virusului hepatitei la marmota americană și fragmentele repetitive terminale inversate derivate din VAA2. Alipogen tiparvec este fabricat prin utilizarea celulelor de insecte și prin tehnologia baculovirusurilor recombinante.

### 2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare flacon de alipogen tiparvec conține 1 ml soluție care poate fi extrasă, aceasta conținând  $3 \times 10^{12}$  copii genomice (cg).

Fiecare ambalaj specific fiecărui pacient conține o cantitate suficientă de flacoane pentru administrarea unei doze de  $1 \times 10^{12}$  LPL<sup>S447X</sup> cg/kg greutate corporală pentru fiecare pacient.

#### Excipienți cu efect cunoscut:

Acest medicament conține 47,5 mg sodiu per administrare când sunt folosite 27 de locuri pentru injectare până la 105,6 mg sodiu per administrare când sunt folosite 60 de locuri pentru injectare.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.  
Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Glybera este indicat pentru pacienți adulți diagnosticați cu deficit familial de lipoproteinlipază (DLPL) și care suferă de episoade severe sau repetate de pancreatită în pofida dietei hipolipidice. Diagnosticul de DLPL trebuie confirmat prin test genetic. Indicația este limitată la pacienții cu valori măsurabile ale proteinei LPL (vezi pct. 4.4).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Glybera trebuie utilizat numai când diagnosticul de DLPL a fost confirmat de un test genetic adecvat (vezi pct. 5.1).

Tratamentul cu Glybera trebuie prescris și administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu DLPL și în administrarea terapiei genice, de comun acord cu pacientul. Pe parcursul administrării Glybera, tratamentul și supravegherea medicală corespunzătoare trebuie să fie disponibile întotdeauna în cazul apariției unui episod de anafilaxie survenit în urma administrării.

### Doze

Doza totală maximă pentru administrarea Glybera este de  $1 \times 10^{12}$  cg/kg greutate corporală.

Glybera este autorizat numai pentru administrare unică. Nu sunt disponibile date privind repetarea administrării Glybera, prin urmare Glybera nu trebuie readministrat.

Glybera este administrat sub forma unei serii unice de injecții intramusculare la nivelul membrelor inferioare. Doza este de  $1,5 \times 10^{12}$  cg sau 0,5 ml soluție injectabilă per loc de injectare. Pentru fiecare loc de injectare trebuie utilizată o seringă cu capacitatea de 1 ml, cu gradații de volum bine delimitate a câte 0,5 ml. Volumele per loc de injectare nu trebuie să depășească 0,5 ml. Seringile nu trebuie utilizate mai mult de o dată.

Tratamentul trebuie monitorizat prin măsurarea titrului de anticorpi de neutralizare și a răspunsului limfocitelor T la VAA1 și LPL<sup>S447X</sup> și a răspunsului limfocitelor T la momentul inițial, precum și la șase și la 12 luni după tratament.

Pentru a calcula numărul de flacoane, se determină greutatea pacientului, exprimată prin cel mai apropiat număr întreg în kg. Greutatea pacientului trebuie împărțită la 3, iar rezultatul se rotunjește până la următorul număr întreg. Acesta este numărul de flacoane care trebuie prescris.

Pentru a calcula numărul locurilor de injectare și numărul de seringi, se determină greutatea pacientului, exprimată prin cel mai apropiat număr întreg în kg. Greutatea pacientului trebuie împărțită la 3, apoi numărul rezultat, fără a fi rotunjit, se înmulțește cu 2, iar rezultatul se rotunjește până la următorul număr întreg. Acesta este numărul locurilor de injectare și numărul total de seringi (fiecare umplută cu 0,5 ml) necesare pentru tratamentul pacientului.

În tabelul de mai jos sunt prezentate exemple de scheme tipice de dozare în funcție de greutatea corporală a pacienților:

Greutate corporală (kg)	Număr de flacoane (1 ml)	Număr de seringi cu capacitatea de 1 ml (fiecare umplută cu 0,5 ml)	Număr de locuri de injectare
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

Cu trei zile înainte de administrare și timp de 12 săptămâni după administrarea Glybera, trebuie administrat un tratament imunosupresor: se recomandă ciclosporină (3 mg/kg și zi) și micofenolat mofetil ( $2 \times 1$  g/zi).

În plus, cu jumătate de oră înaintea administrării injecției cu Glybera se poate administra metilprednisolon 1 mg/kg în bolus intravenos (vezi pct. 4.4).

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Glybera la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

### Vârstnici

Există experiență limitată privind utilizarea Glybera la pacienții vârstnici. Nu este necesară ajustarea dozei de Glybera la pacienții vârstnici.

Este posibil să fie necesară ajustarea dozei de imunosupresoare.

### Insuficiența renală sau hepatică

Există experiență limitată privind utilizarea Glybera la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei de Glybera.

### Mod de administrare

La injectarea intramusculară, pacientului i se vor administra mai multe injecții de 0,5 ml (o injecție per seringă), distribuite la nivelul mușchilor părților superioare și inferioare ale ambelor membre inferioare, în condiții aseptice, cum este badijonarea cu iod.

Având în vedere numărul injecțiilor necesare, înaintea administrării intramusculare se recomandă folosirea rahianesteziei sau a anesteziei locoregionale. În cazul în care există contraindicații pentru aceste proceduri, se recomandă ca alternativă folosirea sedării profunde.

În nicio situație Glybera nu trebuie administrat pe cale intravasculară (vezi pct. 4.4).

Pentru a asigura efectuarea intramusculară a injecțiilor, se recomandă ghidajul ecografic sau electrofiziologic al injecțiilor.

Pentru instrucțiuni privind utilizarea, manipularea și eliminarea, vezi pct. 6.6.

## **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții Glybera enumerați la pct. 6.1.
- Imunodeficiență.
- Pacienților cu risc crescut de hemoragie (precum trombocitopenie) și afecțiuni musculare (precum miozita) nu trebuie să li se administreze acest tratament, având în vedere numărul crescut de injecții intramusculare necesare.
- Medicamentele antiagregante sau alte medicamente anticoagulante nu trebuie administrate concomitent cu Glybera în momentul injecției și nici timp de cel puțin o săptămână înainte sau o zi după administrarea injecției.
- Utilizarea de contraceptive orale (vezi pct. 4.6).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Acest medicament conține organisme modificate genetic. Trebuie respectate ghidurile locale privind biosiguranța valabile pentru aceste medicamente (vezi pct. 6.6).

Glybera trebuie administrat numai pacienților cu o masă de proteine LPL de cel puțin 5% din valoarea normală. Masa de proteine LPL trebuie determinată prin metoda ELISA sau prin metode echivalente. Masa de proteine LPL trebuie măsurată într-o probă de sânge de la un pacient și trebuie comparată cu o probă de control de la voluntari sănătoși.

### Dietă

Tratamentul cu Glybera nu elimină atacurile de pancreatită acută. Pacienților li se recomandă să continue o dietă hipolipidică și să se abțină de la consumul de alcool etilic.

### Pacienți cu diabet zaharat

Sunt disponibile date limitate privind pacienții cu diabet zaharat. Diabetul zaharat este frecvent la pacienții care prezintă cele mai severe simptome de DLPL. Oportunitatea administrării tratamentului la pacienții cu diabet zaharat care suferă de DLPL trebuie atent analizată de către medic.

### Medicamente imunosupresoare (vezi pct. 5.2)

Imediat înaintea inițierii tratamentului imunosupresor și înaintea administrării injecției cu Glybera, pacientul trebuie consultat în vederea identificării simptomelor de infecție activă de orice tip și, în cazul în care infecția este prezentă, tratamentul trebuie amânat până când pacientul este vindecat.

### Evenimente tromboembolice

DLPL presupune o stare de hipervâscozitate/hipercoagulabilitate. Rahianestezia și injecțiile intramusculare repetate pot crește și mai mult riscul de evenimente (trombo)embolice în timpul administrării și la scurt timp după administrarea Glybera. Înaintea administrării Glybera, se recomandă evaluarea profilului de risc al fiecărui pacient. Trebuie urmate ghidurile locale sau internaționale adecvate privind profilaxia tromboembolică (vezi, de asemenea, pct. 4.5).

### Donarea de celule și țesuturi

Pacienții aflați în tratament nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi și celule pentru transplant. Aceste informații sunt, de asemenea, furnizate în Cardul de alertă pentru pacient Glybera.

### Creatinkinaza serică

Pacienții tratați cu Glybera pot prezenta o creștere a activității creatinkinazei serice, care devine evidentă la aproximativ 2 săptămâni după administrare, atinge nivelul maxim la aproximativ 8 săptămâni și revine apoi la nivelul inițial în săptămâna 26. Un pacient a dezvoltat mioglobinurie asociată cu creșterea activității creatinkinazei serice.

Biopsiile musculare prelevate în intervalul de până la 52 de săptămâni după administrarea Glybera evidențiază un infiltrat cu limfocite și macrofage. Consecințele pe termen lung ale acestei infiltrări celulare nu sunt cunoscute.

### Conținutul de sodiu și de potasiu

Acest medicament conține 47,5 mg sodiu per administrare când sunt folosite 27 de locuri pentru injecție, până la 105,6 mg sodiu per administrare când sunt folosite 60 de locuri pentru injecție.

Acest lucru trebuie avut în vedere de către pacienții cu regim hiposodat.

Medicamentul conține mai puțin de 1 mmol (39 mg) de potasiu per administrare când sunt folosite 27-60 de locuri pentru injecție, adică practic nu conține potasiu.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile, cu excepția studiilor preclinice și clinice cu micofenolat mofetil și ciclosporină.

Medicamentele antiagregante sau alte medicamente anticoagulante nu trebuie administrate concomitent cu Glybera în momentul injecției. Corectarea parametrilor coagulării trebuie efectuată înaintea administrării Glybera. Medicamentele antiagregante sau alte medicamente anticoagulante nu trebuie administrate timp de cel puțin o săptămână înainte sau o zi după administrarea injecției (vezi pct. 4.3).

Utilizarea contraceptivelor orale este contraindicată la pacienții cu DLPL (vezi pct. 4.3), deoarece acestea pot agrava boala subiacentă.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive de barieră adecvate, în conformitate cu ghidurile pentru medicamente imunosupresoare, timp de cel puțin 12 luni de la inițierea tratamentului (nouă luni după oprirea tratamentului cu imunosupresoare). Prin urmare, se recomandă utilizarea metodelor contraceptive de barieră pentru cel puțin 12 luni după administrarea Glybera.

Utilizarea contraceptivelor orale este contraindicată la pacienții cu DLPL (vezi pct. 4.3), deoarece acestea pot agrava boala subiacentă.

Pacienții de sex masculin, inclusiv pacienții la care s-a efectuat vasectomie, sunt sfătuiți să utilizeze metode contraceptive de barieră timp de cel puțin 12 luni după administrarea Glybera.

### Sarcina

Sunt disponibile date foarte limitate cu privire la sarcinile expuse la Glybera. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare asupra sarcinii sau asupra dezvoltării embrionare/fetale în urma administrării Glybera (vezi pct. 5.3). Glybera nu trebuie administrat la femeile gravide, cu excepția cazului în care beneficiul posibil pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Glybera se excretă în laptele uman. Glybera nu trebuie administrat la femeile care alăptează, pe perioada alăptării.

### Fertilitatea

Nu există date clinice cu privire la efectele Glybera asupra fertilității. Efectele asupra fertilității masculine și feminine nu au fost evaluate în studiile la animale.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Glybera are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; frecvent s-au observat amețeli după administrarea Glybera (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă amețeli sunt sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Reacția adversă cel mai frecvent raportată este durerea la nivelul extremităților, care apare la aproximativ o treime din pacienți. Un pacient a fost diagnosticat cu embolie pulmonară la șapte săptămâni după tratament. Datorită numărului scăzut de pacienți din cadrul grupelor și subgrupurilor evaluate, reacțiile adverse observate și reacțiile adverse grave nu oferă o perspectivă completă privind natura și frecvența acestor evenimente.

### Lista reacțiilor adverse prezentate tabelar

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		Scăderea apetitului alimentar

Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Senzație de arsură, amețeli, furnicături, Presincopă
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee de efort, embolie pulmonară
Tulburări gastro-intestinale		Durere abdominală, greață, constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Creștere anormală a părului, sindrom eritrodiestezic palmo-plantar, erupție cutanată tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere la nivelul extremităților	Artrită, disconfort la nivelul membrelor, spasme musculare, întindere musculară, rigiditate musculo-scheletică, mialgie, durere musculară, durere cervicală, senzație de greutate, miozită acută și miozită cronică
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală, hipertermie	Frisoane, durere la nivelul locului de injectare, edeme periferice, pirexie
Investigații diagnostice	Creșteri ale activității creatinkinazei serice	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Contuzie	Disconfort la nivelul locului de injectare, edem la nivelul locului de injectare, prurit la nivelul locului de injectare

#### Imunogenitate

S-a observat apariția unui răspuns imun, în pofida administrării medicamentelor imunosupresoare. În studiile clinice cu Glybera, anticorpul anti-capsulă proteică a virusului adenoasociat (VAA) au fost prezenți înaintea tratamentului la 18 din 27 de pacienți; după administrarea Glybera, anticorpul anti-VAA au apărut sau valorile acestora au crescut la toți pacienții. Nu se cunoaște relevanța clinică a răspunsului imun (vezi pct. 4.2 privind repetarea administrării). Nu s-au utilizat teste de neutralizare.

Reacții de răspuns ale limfocitelor T la VAA au fost detectate la aproximativ jumătate din pacienți, doar ulterior tratamentului. La niciun pacient nu s-a detectat o reacție de răspuns al limfocitelor T la LPL.

Exceptând un caz de febră (39,9°C) din studiul CT-AMT-011-01, care s-a remis după o zi, nu au apărut alte evenimente adverse grave ca reacție la administrarea Glybera sau la medicamentele imunosupresoare.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

Studiile preclinice cu doze de zece ori mai mari decât doza recomandată ( $1 \times 10^{13}$  cg/kg) nu au evidențiat semne sau simptome sistemice generale nedorite. În cazul supradozajului se recomandă tratament simptomatic și de susținere, dacă acesta este considerat necesar de către medicul curant. În cazul în care se administrează accidental două doze la nivelul aceluiași loc de injectare, acest lucru

poate provoca reacții locale mai intense, precum echimoză sau sensibilitate. Durerea sau sensibilitatea locală poate fi controlată prin tratament simptomatic, cum ar fi administrarea unor analgezice locale sau sistemice.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente care modifică profilul lipidic, alte medicamente care modifică profilul lipidic, codul ATC: C10AX10.

#### Mecanism de acțiune

Glybera conține varianta LPL<sup>S447X</sup> a genei umane LPL într-un vector al virusului adenoasociat de serotip 1 (VAA1) destinat să acționeze în mod specific la nivel muscular. Glybera este administrat sub forma unei serii unice de injecții la nivelul mușchilor membrilor inferioare, de unde este preluat de către miocite. Elementele vectorului au fost selecționate astfel încât să fie promovată expresia genei LPL<sup>S447X</sup>, prin cooptarea expresiei aparatului sintetic al celulei, iar miocitele să fabrice produsul proteic al transgenei LPL<sup>S447X</sup> fără ca vectorul însuși să fie capabil să se reproducă.

#### Efecte farmacodinamice

Lipoproteinlipaza este o enzimă cheie „de primă fază” în metabolismul lipoproteinelor în urma aportului alimentar de lipide. În studiile clinice a putut fi observată, la unii pacienți, o scădere tranzitorie a valorilor trigliceridelor timp de cel mult 12 săptămâni. În plus, Glybera permite expresia proteinei LPL în mușchiul injectat, evidențiată prin ameliorarea metabolizării postprandiale a chilomicronilor (CM) observată la un subgrup mic de pacienți.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța clinică ale Glybera au fost evaluate în trei studii clinice intervenționale cu AAV1-LPL<sup>S447X</sup> la pacienții cu DLPL.

Două din aceste studii clinice au fost precedate de studii observaționale prospective, pentru a evalua valorile trigliceridelor (TG) à jeun și simptomele și semnele de DLPL la pacienții cărora li s-a administrat un regim dietetic hipolipidic. Respectarea strictă a dietei hipolipidice a fost dificilă.

În studiile clinice ale Glybera a fost utilizată analiza genetică standard (secvențiere). Pentru confirmarea diagnosticului trebuie utilizat un test marcat CE adecvat sau secvențierea genomică completă.

#### Studiul clinic CT-AMT-010-01

VAA1-LPL<sup>S447X</sup> a fost administrat la opt pacienți cu DLPL în cadrul unui studiu deschis, cu creștere progresivă a dozelor ( $1 \times 10^{11}$  cg– $3 \times 10^{11}$  cg per kg greutate corporală i.m.), cu durata de 12 săptămâni. Nu au apărut reacții adverse grave legate de medicament și nu s-a observat toxicitate care limitează doza. La jumătate dintre pacienți s-a observat o reacție de răspuns a limfocitelor T la vector. În comparație cu valorile evidențiate înaintea administrării, la toți pacienții s-a înregistrat o scădere tranzitorie și variabilă a valorilor mediane ale trigliceridelor.

#### Studiul clinic CT-AMT-011-01

Scopul acestui studiu deschis, cu creșterea progresivă a dozei, a fost de a evalua profilul de siguranță și scăderea valorilor trigliceridelor plasmatică (TG) à jeun la 12 săptămâni după administrarea Glybera în cazul a 14 pacienți cu DLPL. În perioada de 12 săptămâni a studiului principal, toți pacienții au urmat diete hipolipidice. Primilor doi pacienți înregistrați li s-a administrat o doză de  $3 \times 10^{11}$  cg/kg, următorilor patru pacienți li s-a administrat o doză de  $3 \times 10^{11}$  cg/kg în combinație cu tratament imunosupresor (ciclosporină și micofenolat mofetil administrate pe cale orală din ziua



următoare administrării Glybera și până în săptămâna 12), iar ultimilor opt pacienți li s-a administrat o doză de  $1 \times 10^{12}$  cg/kg în combinație cu tratament imunosupresor. S-au observat reacții de răspuns ale limfocitelor T la aproximativ jumătate din pacienți, fără sechele clinice. Conform informațiilor privind trigliceridele, doza optimă pare a fi cea de  $1 \times 10^{12}$  cg/kg.

#### Studiul clinic CT-AMT-011-02

Acesta este un studiu deschis în care s-a administrat alipogen tiparovec în doză fixă de  $1 \times 10^{12}$  cg/kg greutate corporală sub forma unei serii unice de injecții intramusculare. În studiu au fost incluși cinci pacienți eligibili, tuturor pacienților administrându-li-se alipogen tiparovec. Pacienților li s-a administrat, de asemenea, o doză orală zilnică de ciclosporină de 3 mg/kg și zi și micofenolat mofetil 2 g/zi, cu trei zile înaintea administrării de alipogen tiparovec și până în săptămâna 12. Un bolus intravenos unic de metilprednisolon (1 mg/kg greutate corporală) a fost administrat cu 30 de minute înaintea administrării de alipogen tiparovec.

Un pacient a fost diagnosticat cu embolie pulmonară la șapte săptămâni după tratament.

În studiile clinice a fost observată, la unii pacienți, o scădere tranzitorie a valorilor trigliceridelor timp de cel mult 12 săptămâni. După această perioadă, valorile trigliceridelor au revenit la nivelul de bază. La cinci din cinci pacienți s-a demonstrat o ameliorare clară a metabolizării postprandiale a CM până în săptămâna 14 și la trei din trei pacienți aceasta s-a menținut timp de 52 de săptămâni.

Toate studiile intervenționale au continuat cu studii de urmărire pe termen lung. Pacienții din studiul CT-AMT-010-01 au fost urmăriți timp de cel mult cinci ani (n=6) după administrarea tratamentului, cei din studiul CT-AMT-011-01 timp de cel mult cinci ani (n=13), iar cei din studiul CT-AMT-011-02 timp de cel mult un an (n=3).

Biopsiile musculare prelevate la șase luni de la administrare au demonstrat expresia pe termen lung a genei LPL și prezența proteinei LPL active din punct de vedere biologic.

#### Studiul clinic CT-AMT-11-03

Studiul CT-AMT-011-03 a fost un studiu combinat retrospectiv și prospectiv la pacienți care au luat parte la studiile CT-AMT-10-01, CT-AMT-11-01, CT-AMT-11-02. În perioada de urmărire, de până la trei ani de la tratament, s-a constatat o scădere a incidenței și severității pancreatitelor la 12 dintre pacienții care au prezentat mai multe episoade pe parcursul vieții.

#### Studiul clinic CT-AMT-11-05

Urmărirea în continuare a pacienților care au luat parte la studiul CT-AMT-11-03 (până la o mediană de 5,8 ani după expunerea la Glybera) a indicat o scădere a duratei de spitalizare de 1 zi pe pacient și an, în comparație cu aceeași durată înaintea expunerii.

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Glybera la toate subgrupe de copii și adolescenți în tratament pentru deficitul de lipoproteinlipază (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Se presupune că Glybera este degradat prin intermediul căilor catabolice ale proteinelor endogene și ale ADN-ului.

### Biodistribuția în studiile non-clinice

În urma administrării intramusculare a Glybera la șoareci, ADN-ul vector a fost detectat în mod tranzitoriu în circulație. La opt zile după administrare, s-au detectat valori crescute ale secvenței ADN-ului vector în mușchiul injectat și în ganglionii limfatici de drenaj. Cu excepția locului de injectare, numărul cel mai mare de copii ale ADN-ului vector a fost identificat în ficat și în sânge. Numărul minim de copii a fost identificat în creier, plămân, inimă și în grupurile de mușchi neinjectați. În gonade și în organele reproductive s-au identificat valori scăzute ale copiilor ADN-ului vector. În timp, valorile ADN-ului vector rezidual au rămas crescute la nivelul mușchiului injectat și ganglionilor limfatici inghinali, acestea scăzând constant în celelalte organe. Valorile ADN-ului vectorului Glybera identificate la nivelul gonadelor au fost măsurabile, dar mai scăzute comparativ cu alte organe nevizate.

Tratamentul imunosupresor concomitent nu a influențat modelul de biodistribuție nici la doze scăzute, nici la doze crescute administrate la șoareci. Modelul de biodistribuție a fost foarte similar la celelalte specii testate (pisici și iepuri).

### Farmacocinetică clinică și excreție

Excreția a fost evaluată în studiile clinice prin recoltarea salivei, urinei și spermei. În CT-AMT-011-02 s-au recoltat, de asemenea, materii fecale. După administrarea Glybera la pacienții incluși în studiu, concentrațiile maxime ale ADN-ului vector au fost detectate în ser, cu un clearance corespunzător scăderii cg cu unu până la două ordine logaritmice pe săptămână.

ADN-ul vector a fost detectabil în salivă timp de încă cel mult 12 săptămâni, în urină timp de cel mult 10 săptămâni și în spermă timp de cel mult 26 de săptămâni. Cu excepția a doi pacienți, celorlalți li s-a administrat tratament imunosupresor timp de 12 săptămâni. Există riscul teoretic ca administrarea concomitentă a tratamentului imunosupresor să determine o persistență mai mare a ADN-ului viral în ser, precum și o excreție mai îndelungată în salivă, urină și spermă.

Valori crescute ale ADN-ului vector s-au observat timp de cel mult 12 luni de la administrarea Glybera în țesuturile țintă, la nivelul mușchilor piciorului în care s-a efectuat injecția, dar nu și în mușchii neinjectați.

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți, de exemplu pacienți vârstnici sau cu insuficiență renală etc.

Glybera este injectat direct în organul țintă, reprezentat de mușchi scheletici. Nu se anticipează ca funcția hepatică și cea renală, polimorfismele citocromului P450 și vârsta înaintată să influențeze eficacitatea sau siguranța clinică a Glybera.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

După injectare, Glybera a fost bine tolerat în toate studiile efectuate la animale, fără semne clinice semnificative. În urma administrării dozei clinice la șoareci, la examenul histopatologic s-au observat infiltrate celulare locale și semne de degenerare și regenerare fără necroză în mușchiul injectat. Aceste efecte au fost dependente de doză, dar au regresat în timp. Așa cum s-a anticipat, toate animalele au dezvoltat anticorpi anti-capsulă proteică VAA.

În urma administrării tratamentului cu patru săptămâni înaintea împerecherii la șoareci, nu s-a observat toxicitate maternă, fetală sau legată de dezvoltare. La feteși nu s-a putut identifica nicio copie ADN vector după tratamentul efectuat la femele sau masculi înaintea împerecherii.

Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea. Cu toate acestea, în studiile de toxicitate nu s-au identificat creșteri ale incidenței de apariție a formațiunilor tumorale. Cu toate că nu există un model animal total adecvat cu privire la potențialul tumorigen, datele toxicologice disponibile nu sugerează niciun motiv de îngrijorare privind carcinogenitatea.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

## 6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic anhidru  
Clorură de potasiu  
Fosfat dihidrogenat de potasiu  
Clorură de sodiu  
Zaharoză  
Apă pentru preparate injectabile

## 6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente.

## 6.3 Perioada de valabilitate

18 luni pentru flacoane congelate.

Odată decongelat, medicamentul trebuie utilizat imediat; dacă nu sunt utilizate imediat flacoanele trebuie păstrate la frigider, la 2°C - 8°C și protejate de lumină, timp de cel mult opt ore.

Odată decongelat, medicamentul nu trebuie recongelat.

Dacă nu este păstrat la frigider, medicamentul poate fi păstrat în seringi, la maxim 25°C și protejat de lumină, pentru cel mult opt ore.

## 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta flacoanele congelate la temperaturi cuprinse între -25°C și -15°C.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare

1 ml soluție într-un flacon de 2 ml (din sticlă) cu dop din clorobutil siliconat, pentru soluții injectabile și sigiliu detașabil.

Fiecare ambalaj preformat transparent, sigilat, din plastic conține două sau trei flacoane și o folie absorbantă. Cutia exterioară conține un număr variabil de ambalaje, în funcție de doza necesară specifică pacientului.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

### Instrucțiuni privind prepararea, manipularea și eliminarea reziduurilor

Consultați ghidurile locale privind biosiguranța, valabile pentru manipularea și eliminarea medicamentelor care conțin organisme modificate genetic.

Suprafețele de lucru și materialele care au fost în contact potențial cu Glybera trebuie decontaminate cu substanțe dezinfectante virucide adecvate, cu activitate pentru virusurile neîncapsulate (precum hipocloritul și substanțele cu eliberare de clor) timp de cel puțin 10 minute.

### Prepararea Glybera pentru administrare

După ce s-a calculat cantitatea de Glybera care trebuie administrată (vezi pct. 4.2), se scoate numărul corect de flacoane de unică folosință din congelator și se decongelează la temperatura camerei (între 15°C și 25°C), cu aproximativ 30-45 de minute înainte de umplerea seringii.

După decongelare, fiecare flacon trebuie întors ușor de două ori, pentru a se asigura amestecarea omogenă. Flacoanele trebuie inspectate vizual în vederea identificării particulelor sau a modificărilor

de culoare. Soluția limpede până la ușor opalescentă și incoloră nu trebuie să prezinte particule vizibile. Trebuie folosite numai soluții limpezi și incolore, fără particule vizibile. Dacă un flacon prezintă deteriorări, seringile pentru injecție nu trebuie preparate și procedura de injecție trebuie amânată și reprogramată. Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie informat imediat.

Glybera este furnizat într-un ambalaj specific fiecărui pacient și prin urmare va conține un număr exact de flacoane per pacient, calculat în funcție de greutatea corporală a pacientului.

Seringile a căror cantitate a fost calculată trebuie umplute din flacoanele decongelate, iar acestea trebuie etichetate și poziționate într-un recipient protejat de lumină, adecvat pentru transportul în camera în care pacientului i se vor efectua injecțiile intramusculare.

Pentru a se evita injectarea particulelor de dop din cauza celor două extrageri, trebuie utilizat un ac pentru extragerea din flacon (care va fi lăsat în interiorul dopului) și un ac separat pentru fiecare seringă.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/791/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 25 octombrie 2012

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXA II**

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL  
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței biologice active

uniQure biopharma B.V.  
Meibergdreef 45 și 61  
1105 BA Amsterdam  
Olanda

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**Sistemul de farmacovigilență**

DAPP trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență prezentat în modulul 1.8.1 al Autorizației de punere pe piață este implementat și funcțional înaintea și în timpul prezenței medicamentului pe piață.

**Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele. Ciclul RPAS al medicamentului trebuie să urmeze ciclul de depunere la șase luni, cu excepția cazului în care CHMP decide altfel.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA  
UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

**Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze studiile și activitățile de farmacovigilență detaliate în Planul de farmacovigilență și Planul de urmărire a eficacității, conform cu PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP).

Conform recomandărilor CHMP privind Sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, versiunea actualizată a PMR-ului trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat privind siguranța (RPAS).

În plus, o versiune actualizată a PMR trebuie depusă

- când se primesc informații noi care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minim a riscului

- în decurs de 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minim a riscului)
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente.

### **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP va înființa un registru al bolilor pentru a colecta informații cu privire la epidemiologia bolii și datele demografice și rezultatele privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu DLPL familial tratați cu Glybera. Detaliile gestionării registrului sunt convenite împreună cu autoritățile naționale competente din fiecare stat membru.

Toți pacienții tratați cu Glybera sunt înregistrați în registru. În plus, pacienții care au fost tratați cu Glybera

într-un studiu clinic sunt înregistrați în registru la finalizarea studiului. Medicii sunt încurajați, de asemenea, să înregistreze pacienții cu DLPL familial care nu sunt tratați cu Glybera.

DAPP va conveni, împreună cu autoritățile naționale competente, asupra detaliilor unui program cu acces limitat și trebuie să pună în aplicare un astfel de program la nivel național înainte de lansarea medicamentului. Glybera este furnizat numai dacă personalul medico-sanitar implicat în tratamentul unui pacient a primit pachetul educațional și dacă medicul care prescrie medicamentul confirmă faptul că pacientul este de acord să fie înregistrat în registru.

Pachetul educațional pentru personalul medico-sanitar trebuie convenit împreună cu autoritățile naționale competente înainte de începerea distribuției și este alcătuit din următoarele componente:

- informații referitoare la medicament (rezumatul caracteristicilor produsului, prospectul cu informații pentru pacient și cardul de alertă destinat pacientului)
- materiale educaționale pentru personalul medico-sanitar
- materiale educaționale pentru pacienți
- jurnalul de evenimente al pacientului

- 1) Materiale educaționale pentru farmaciști, inclusiv următoarele elemente de siguranță de bază:
  - ghiduri detaliate pentru primirea și depozitarea medicamentului, procedura de preparare, manipularea și eliminarea Glybera
  - informații pentru a se asigura că pacientul primește cardul de alertă destinat pacientului inclus în cutie.
- 2) Materiale educaționale pentru medici și pentru alte categorii de personal medico-sanitar implicate în tratamentul pacienților cu Glybera, inclusiv următoarele elemente de siguranță de bază:
  - ghiduri pentru manipularea, administrarea și eliminarea în siguranță a Glybera
  - ghid pentru selectarea pacienților adecvați pentru tratamentul cu Glybera, inclusiv:
    - necesitatea efectuării unor teste genetice anterior inițierii tratamentului pentru a fi identificați pacienții eligibili pentru tratament
    - faptul că pacienților nu trebuie să li se administreze medicamente antiagregante sau alte anticoagulante la momentul injectării
    - necesitatea excluderii diagnosticului de infecție înainte inițierii tratamentului cu medicamente imunosupresoare
    - necesitatea ca toți pacienții să fie incluși într-un program de supraveghere pe termen lung
  - necesitatea folosirii anesteziei locoregionale sau a rahianesteziei
  - ghid cu privire la necesitatea administrării de medicamente imunosupresoare înainte de începerea și după finalizarea tratamentului
  - ghid cu privire la necesitatea de măsurare a răspunsului imun la momentul inițial, respectiv la șase și la 12 luni după tratament
  - ghid cu privire la prevenirea riscurilor asociate injecțiilor intramusculare cu Glybera, inclusiv necesitatea ca injecțiile să fie administrate cu ghidaj ecografic sau electrofiziologic
  - instrucțiuni detaliate cu privire la doza, numărul și localizarea injecțiilor
  - ghid cu privire la îngrijirile ulterioare tratamentului acordate pacientului, inclusiv monitorizarea pentru depistarea febrei

- informații referitoare la utilizarea Glybera și evitarea sarcinii.
  - necesitatea de a furniza materiale educaționale pacienților și de a solicita consimțământul informat al acestora pentru a fi înregistrați în registru, anterior inițierii tratamentului
  - necesitatea de a informa pacienții cu privire la:
    - necesitatea și durata folosirii contracepției de barieră
    - interdicția de a dona organe, sânge sau celule
    - necesitatea de a continua dieta hipolipidică și de a evita consumul de alcool etilic
    - necesitatea de a purta tot timpul la ei cardul de alertă destinat pacientului, care este inclus în
    - fiecare cutie
    - utilizarea jurnalului de evenimente al pacientului
  - detalii privind registrul bolii:
    - faptul că înregistrarea este obligatorie pentru pacienții tratați cu Glybera
    - faptul că pacienții care au fost tratați cu Glybera într-un studiu clinic trebuie să fie înregistrați în registru la finalizarea studiului
    - faptul că, dacă este posibil, pacienții cu DLPL familial care nu au fost tratați cu Glybera trebuie înregistrați
    - necesitatea de a obține consimțământul informat al pacientului anterior inițierii tratamentului
    - modul de înregistrare a pacienților în acesta - inclusiv a celor care nu sunt tratați cu Glybera
- 3) Materiale educaționale pentru pacienții tratați cu Glybera, inclusiv următoarele elemente de siguranță de bază:
- informații cu privire la tratamentul cu Glybera
  - informații despre semnele și simptomele care trebuie monitorizate după tratament, inclusiv:
    - informații despre semnele și simptomele unei scăderi/dispariții a eficacității
    - utilizarea jurnalului de evenimente al pacientului și ce trebuie înregistrat în acesta
  - informații cu privire la necesitatea urmăririi pe termen lung pentru pacienții tratați cu Glybera, inclusiv includerea lor în registru
  - informații cu privire la necesitatea de a preveni sarcina
  - sfaturi cu privire la necesitatea și durata folosirii contracepției de barieră
  - interdicția de a dona organe, sânge sau celule
  - sfaturi cu privire la necesitatea de a continua dieta hipolipidică și de a evita consumul de alcool etilic
  - necesitatea de a purta tot timpul la ei cardul de alertă destinat pacientului, care este inclus în fiecare cutie

DAPP va dota, de asemenea, fiecare cutie cu medicamente cu un card de alertă pentru pacient, al cărui text este inclus în Anexa III.



**E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
<p>DAPP instituie un program de supraveghere pe termen lung/un registru al bolii pentru a colecta informații cu privire la epidemiologia bolii, datele demografice și datele privind siguranța și rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu DLPL familial tratați cu Glybera.</p> <p>Registrul trebuie realizat în conformitate cu un protocol convenit.</p> <p>Pacienții înregistrați în studiile clinice (CT-AMT 010-01, CT-AMT 011-01, CT-AMT 011-02) trebuie să fie urmăriți în registrul DLPL.</p> <p>Toți pacienții tratați cu Glybera trebuie înscriși în registru și, pentru a dezvolta baza de date, trebuie realizată colectarea sistematică a datelor:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) privind eficacitatea, cum sunt markerii biochimici, ca parte a practicii curente și frecvența</li> <li>2) și severitatea pancreatitei și</li> <li>3) privind siguranța, inclusiv imunogenitatea la Glybera și LPL.</li> <li>4) datele din jurnalul regimului alimentar și cele privind calitatea vieții trebuie, de asemenea, înregistrate.</li> </ol> <p>Diagnosticul de DLPL trebuie confirmat prin test genetic.</p> <p>Pentru fiecare pacient tratat se recomandă urmărirea timp de 15 ani.</p>	<p>Înainte de lansarea medicamentului în fiecare țară</p> <p>RPAS/ reevaluare anuală</p>
<p>Evaluarea metabolizării postprandiale a chilomicronilor, la cel puțin 12 pacienți, înainte și la 12 luni și la 24 luni după tratamentul cu Glybera trebuie selectată în studiu, pe lângă pacienții incluși în studiul CT-AMT.011.02 și la opt opt pacienți sănătoși în al doilea studiu.</p> <p>Evaluarea răspunsului imun la momentul inițial, la șase luni și la 12 luni la cel puțin 12 pacienți nou tratați.</p> <p>Studiile trebuie realizate în conformitate cu un protocol aprobat.</p> <p>Studiile vor înscrie cel puțin câte patru subiecți pe an, începând din iunie 2015.</p> <p>Rezultatele studiului trebuie analizate anual.</p>	<p>31 Decembrie 2022</p>

<p>De asemenea, trebuie asigurată reevaluarea răspunsurilor imune de la toți pacienții incluși în studiul CT-AMT-011-01 prin utilizarea unei metode de testare validate.</p> <p>Trebuie convenit asupra testului care urmează a fi utilizat în studiu.</p>	<p>RPAS/ reevaluare anuală</p>
--	--------------------------------

Medicamentul nu mai este autorizat

Medicamentul nu mai este autorizat

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

**A. ETICHETAREA**

Medicamentul nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE**

Casetă albastră

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Glybera  $3 \times 10^{12}$  copii genomice/ml soluție injectabilă  
Alipogen tiparvec

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare flacon de alipogen tiparvec conține 1 ml soluție care poate fi extrasă, aceasta conținând  $3 \times 10^{12}$  copii genomice (cg).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Clorură de potasiu  
Fosfat dihidrogenat de potasiu  
Clorură de sodiu  
Fosfat disodic  
Zaharoză  
Apă pentru preparate injectabile  
Pentru informații suplimentare vezi prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă  
Ambalaj specific pacientului, conținând o cantitate suficientă de flacoane pentru administrarea dozelor necesare fiecărui pacient.  
Conține, de asemenea, o folie absorbantă.

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Perioada de valabilitate după prima deschidere în seringi: 8 ore (dacă spațiul permite acest lucru)

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra și transporta flaconul congelat la temperaturi între -25°C și -15°C.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Acest medicament conține organisme modificate genetic.

Medicamentul neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale privind eliminarea organismelor modificate genetic.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Olanda.

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/791/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

**MINIM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**ETICHETĂ ANVELOPANTĂ DIN PLASTIC, ETANȘĂ, TRANSPARENTĂ (ambalaj cu 2  
flacoane)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Glybera  $3 \times 10^{12}$  copii genomice/ml soluție injectabilă  
Alipogen tiparvovec

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

uniQure biopharma B.V.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Administrare intramusculară

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se păstra congelat la temperaturi între  $-25^{\circ}\text{C}$  și  $-15^{\circ}\text{C}$ .

Acest medicament conține organisme modificate genetic.

Mărimea ambalajului: 2 flacoane



**MINIM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**ETICHETĂ ANVELOPANTĂ DIN PLASTIC, ETANȘĂ, TRANSPARENTĂ (ambalaj cu 3  
flacoane)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Glybera  $3 \times 10^{12}$  copii genomice/ml soluție injectabilă  
Alipogen tiparvovec

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

uniQure biopharma B.V.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Administrare intramusculară

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se păstra congelat la temperaturi între  $-25^{\circ}\text{C}$  și  $-15^{\circ}\text{C}$ .

Acest medicament conține organisme modificate genetic.

Mărimea ambalajului: 3 flacoane

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Glybera  $3 \times 10^{12}$  copii genomice/ml soluție injectabilă  
Alipogen tiparvovec  
Administrare intramusculară

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

A se păstra congelat la temperaturi între  $-25^{\circ}\text{C}$  și  $-15^{\circ}\text{C}$ .

Acest medicament conține organisme modificate genetic.

## Card de alertă pentru pacient

### Informații pe fața cardului:

Glybera

Card de alertă pentru pacient

Număr individual de lot:

Data tratamentului:

Numele medicului:

Nr. de telefon al medicului:

Numărul de cod al pacientului:

Fabricantul medicamentului și deținătorul autorizației de punere pe piață:

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61

1105 BA Amsterdam

Olanda

### Informații pe spatele cardului:

Informații pentru pacienți: Purtați în permanență acest card asupra dumneavoastră! Prezentați acest card personalului medico-sanitar (medic, asistentă) la consultații sau în caz de spitalizare!

Informații pentru personalul medico-sanitar: Deținătorului acestui card i s-a administrat Glybera, un medicament utilizat în terapia genică pentru deficitul familial de lipoproteinlipază, care conține organisme modificate genetic. Glybera este autorizat numai pentru administrare unică și nu trebuie readministrat. Când raportați reacții adverse posibile, vă rugăm includeți numărul individual de lot imprimat pe fața acestui card. Deținătorul cardului nu trebuie să doneze sânge, organe sau țesuturi și trebuie să utilizeze contraceptive de barieră cel puțin timp de 12 luni după tratamentul cu Glybera.

**B. PROSPECTUL**

Medicamentul nu mai este autorizat

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Glybera $3 \times 10^{12}$ copii genomice/ml soluție injectabilă Alipogen tiparvovec

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.
- Ați primit de la medicul dumneavoastră un card destinat pacientului. Citiți-l cu atenție și urmați instrucțiunile aferente.
- Trebuie să prezentați acest card personalului medico-sanitar (medic, asistentă) la consultații sau în caz de spitalizare. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Glybera și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Glybera
3. Cum vi se administrează Glybera
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Glybera
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Glybera și pentru ce se utilizează

Glybera conține alipogen tiparvovec, un medicament pentru terapie genică care funcționează prin eliberarea unei gene în organism pentru a corecta un deficit genetic. Acesta aparține unui grup de medicamente cunoscute sub numele de medicamente care modifică profilul lipidic.

Glybera este utilizat pentru tratamentul unei afecțiuni ereditare specifice cunoscută sub numele de „deficit de lipoproteinlipază (DLPL)”.

Lipoproteinlipaza (LPL) este o substanță existentă în mod natural în organism (o enzimă), care controlează concentrația anumitor grăsimi în sânge. În deficitul de lipoproteinlipază, această enzimă lipsește datorită unui defect genetic. Persoanele afectate de această boală prezintă o acumulare de grăsimi în concentrații foarte mari în sânge (hiperchilomicronemie).

Glybera este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu deficit de lipoproteinlipază (DLPL) și care suferă de episoade severe sau repetate de pancreatită în pofida dietei hipolipidice. Diagnosticul de DLPL trebuie confirmat prin test genetic. Glybera vă va fi administrat numai dacă prezentați valori măsurabile de proteină LPL în sânge.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Glybera

##### Nu trebuie să vi se administreze Glybera

- dacă sunteți alergic la alipogen tiparvovec sau la oricare dintre celelalte componente ale Glybera
- (enumerare la pct. 6 „Informații suplimentare”).
- dacă sistemul dumneavoastră imunitar nu funcționează cum trebuie
- dacă aveți un risc crescut de sângerare și/sau o boală musculară
- dacă luați contraceptive orale.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră sau dacă sunteți nesigur în legătură cu oricare dintre situațiile de mai sus, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră înainte să vi se administreze Glybera.

### Atenționări și precauții

- Este important să înțelegeți în totalitate beneficiile și riscurile asociate tratamentului discutând cu medicul dumneavoastră.
- Este important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți o infecție activă de orice tip, înainte să vi se administreze medicamente care scad sistemul de apărare al organismului dumneavoastră (imunosupresoare) și înainte să vi se administreze Glybera. Vezi de asemenea punctul 3, „Cum se utilizează Glybera”.
- Glybera este un medicament pentru terapie genică. Acest medicament conține organisme modificate genetic. După tratamentul cu Glybera nu donați sânge, organe, țesuturi și celule pentru transplant, pentru a împiedica răspândirea celulelor care conțin medicamentul dumneavoastră.
- Spuneți-i medicului dacă aveți diabet zaharat.
- Trebuie să continuați o dietă săracă în grăsimi și fără alcool etilic. Persoanelor diagnosticate cu deficit de lipoproteinlipază li se recomandă să fie atente la propria dietă; atât înaintea, cât și după tratamentul cu Glybera acestea trebuie să-și limiteze consumul de „grăsimi din dieta normală” și nu trebuie să consume alcool etilic.

### Teste pentru monitorizare suplimentare

Înainte tratamentul, respectiv la șase și la 12 luni după tratament, vor fi prelevate mici cantități de sânge pentru a măsura modul în care sistemul imunitar (de apărare) al organismului dumneavoastră răspunde la tratamentul cu Glybera.

### Copii și adolescenți

Glybera nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### Glybera împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. În mod special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următoarele **înainte** să vi se administreze Glybera:

- Un medicament cu efect asupra coagulării sângelui, de exemplu acid acetilsalicilic (de exemplu aspirină), o substanță prezentă în multe medicamente utilizate pentru ameliorarea durerii și scăderea febrei, precum și medicamente utilizate pentru a preveni coagularea sângelui, de exemplu anticoagulante, cum ar fi warfarina, heparina. Aceste medicamente nu trebuie luate timp de cel puțin o săptămână înainte de efectuarea injecțiilor în picior sau timp de o zi după ce vi s-au administrat injecțiile. Folosirea acestor medicamente înainte sau în același timp cu administrarea Glybera poate provoca apariția unor vânătăi nedorite sau a sângerării la nivelul locurilor de injecție.
- Contraceptive orale (vezi punctul 2 „Nu trebuie să vi se administreze Glybera”)

### Glybera împreună cu alcool

Persoanelor diagnosticate cu deficit de lipoproteinlipază li se recomandă să fie atente la propria dietă; atât înaintea, cât și după tratamentul cu Glybera acestea nu trebuie să consume alcool etilic.

### Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă,

adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza orice medicament.

De obicei, Glybera nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii. Există informații foarte limitate privind siguranța utilizării Glybera la femeile gravide.

- Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că puteți fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră va evalua beneficiile tratamentului pentru dumneavoastră în raport cu riscurile pentru copil, în cazul administrării Glybera în timpul sarcinii.
- Utilizați contraceptive de barieră adecvate, cum ar fi prezervativele, pentru a evita să rămâneți gravidă în timpul tratamentului și cel puțin încă 12 luni după tratament. Nu luați contraceptive orale deoarece acestea prezintă potențialul de a vă agrava boala; utilizați prezervative, astfel încât să limitați cât mai mult posibil cantitatea de Glybera care poate fi transferată la/de la partenerul dumneavoastră.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Glybera.

Nu se cunoaște dacă Glybera se excretă în laptele uman. Alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu Glybera.

**Pacienții de sex masculin** trebuie să utilizeze prezervative timp de cel puțin 12 luni după injecția cu Glybera. Utilizarea prezervativelor va scădea cantitatea de Glybera care poate să rămână în corpul femeii.

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Amețeala a fost observată frecvent după administrarea Glybera. Trebuie să țineți cont de aceasta când conduceți vehicule sau folosiți utilaje. Discutați cu medicul dumneavoastră despre acest lucru.

#### **Informații importante privind unele componente ale Glybera**

Glybera conține sodiu și potasiu. Cantitatea de sodiu și potasiu pe care o puteți primi depinde de numărul de injecții de care aveți nevoie; medicul dumneavoastră va calcula acest număr în funcție de greutatea dumneavoastră corporală.

Trebuie să țineți cont de acest lucru dacă aveți un regim sărac în sodiu.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (39 mg) de potasiu per administrare când sunt folosite 27-60 de locuri pentru injecție, adică practic nu conține potasiu.

### **3. Cum vi se administrează Glybera**

Tratamentul cu Glybera va fi supravegheat de către un medic specializat în tratamentul pacienților cu boala de care suferiți dumneavoastră și vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală cu pregătirea și instruirea necesare.

Glybera vă va fi administrat într-o ședință unică de administrare a tratamentului, într-un spital. În acest moment vi se va administra o serie de injecții (27-60 de injecții) în mușchii de la nivelul părților superioare și inferioare ale picioarelor. Doza de care veți avea nevoie va depinde de greutatea dumneavoastră corporală și va fi calculată de către medicul dumneavoastră.

Datorită numărului mare de injecții care vi se vor administra în timpul ședinței de tratament cu Glybera, înaintea administrării injecțiilor cu Glybera vi se va administra fie un anestezic regional la nivelul coloanei vertebrale (care va provoca numai senzația de amorțeală la nivelul picioarelor), fie un anestezic mai localizat. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre anestezic și despre modul în care acesta va fi administrat.

După ce vi se administrează Glybera, este posibil să observați că picioarele dumneavoastră sunt colorate în galben; aceasta poate apărea în cazul în care a fost utilizat iodul pentru a vă dezinfecta (steriliza) picioarele înaintea administrării medicamentului. Aceasta va dispărea după scurt timp. Va fi necesar să rămâneți în spital timp de câteva ore sau pe parcursul nopții pentru a exista siguranța că nu

ați avut nicio reacție adversă datorată medicamentului sau anestezicului.

Glybera trebuie să vi se administreze numai într-o ședință de tratament. Nu se recomandă readministrarea Glybera după această primă ședință de tratament.

Este important ca, în momentul în care vi se administrează Glybera pentru prima dată, sistemul imunitar (de apărare) al organismului dumneavoastră să nu fie activat. Pentru a evita acest lucru, medicul dumneavoastră vă va prescrie, de asemenea, un tratament care va suprima sistemul imunitar (cunoscut sub numele de tratament imunosupresor), care va începe cu trei zile înaintea injecției cu Glybera și va continua timp de 12 săptămâni după aceea. Exemple ale acestor medicamente imunosupresoare sunt ciclosporină, micofenolat mofetil și metilprednisolon. În plus, metilprednisolonul poate fi administrat cu jumătate de oră înainte de administrarea Glybera. Este important să luați aceste medicamente în conformitate cu instrucțiunile care v-au fost date. Nu întrerupeți administrarea acestora fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Vă rugăm să solicitați mai multe informații medicului dumneavoastră cu privire la medicamentele imunosupresoare pe care le veți lua.

#### **Dacă vi se administrează mai mult Glybera decât trebuie**

Deoarece acest medicament vă este administrat de către un medic, este puțin probabil să vi se administreze prea mult. În cazul în care vi se administrează accidental două doze în același loc de injecție, acest lucru poate provoca reacții locale mai intense, precum vânătăi sau sensibilitate. Medicul dumneavoastră vă va administra tratamentul corespunzător în acest caz.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului sau farmacistului.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, Glybera poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 pacient din 10)

- durere la nivelul piciorului (picioarelor) (durere în extremități)
- temperatura crescută a corpului
- oboseală (extenuare)
- dureri de cap
- vânătăi la nivelul părții superioare sau inferioare a mușchiului piciorului datorate injecțiilor. Acestea durează numai o perioadă scurtă de timp.
- creșterea valorii din sânge a creatinkinazei musculare

**Frecvente** (pot afecta cel mult 1 pacient din 10)

- durere abdominală
- greață
- constipație
- frisoane
- febră
- durere musculară și dureri și rigiditate la nivelul articulațiilor
- dificultăți de respirație, durere în piept în momentul inspirației și palpitații care pot fi cauzate de blocarea principalului vas de sânge al plămânului
- senzație de arsură
- tensiune arterială crescută
- furnicături la nivelul pielii
- retenție de apă



- scăderea apetitului alimentar
- amețeli
- erupție trecătoare pe piele
- spasme musculare
- senzație de învârtire
- creșterea părului.
- disconfort, umflare, erupție trecătoare și durere la locul injecției

### **Reacții adverse în urma tratamentului dumneavoastră cu medicamente imunosupresoare**

Pe lângă Glybera, vi se vor administra și alte medicamente, numite imunosupresoare (vezi punctul 3 „Cum se utilizează Glybera”). Este important să vă întrebați medicul cu privire la reacțiile adverse ale acestor medicamente. Medicul dumneavoastră trebuie să vă înmâneze o copie a prospectului cu informații pentru pacient (cum este acesta) pentru medicamentele imunosupresoare pe care va fi necesar să le luați. Nu întrerupeți administrarea acestora fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Glybera**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoanele trebuie păstrate congelate, la temperaturi cuprinse între -25°C și -15°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Odată decongelat, medicamentul trebuie utilizat imediat; dacă nu sunt utilizate imediat, flacoanele trebuie păstrate la frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C și protejate de lumină, timp de cel mult opt ore.

Dacă nu este păstrat la frigider, medicamentul poate fi păstrat în seringi, la maxim 25°C și protejat de lumină, pentru cel mult opt ore.

Acest medicament conține organisme modificate genetic și trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale privind aceste medicamente.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Glybera**

Substanța activă este alipogen tiparvovec.

Fiecare flacon de alipogen tiparvovec conține 1 ml soluție cu  $3 \times 10^{12}$  copii genomice (cg).

Fiecare ambalaj specific pacientului conține o cantitate suficientă de flacoane pentru administrarea unei doze de  $1 \times 10^{12}$  cg/kg greutate corporală pentru fiecare pacient.

Celelalte componente sunt fosfat disodic, clorură de potasiu, fosfat dihidrogenat de potasiu, clorură de sodiu, zaharoză și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Glybera și conținutul ambalajului**

Glybera este o soluție injectabilă limpede până la ușor opalescentă, incoloră, furnizată într-un flacon din sticlă transparentă cu dop siliconat fără latex și sigiliu detașabil.

Fiecare ambalaj preformat transparent, sigilat, din plastic conține două sau trei flacoane și o folie absorbantă. Ambalajul specific pacientului conține un număr variabil de ambalaje în funcție de greutatea corporală a pacientului.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

#### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

#### Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **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**

#### **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 Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

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

**Ireland**

Chiesi Ltd  
Tel: + 44 0161 4885555

**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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Tratamentul cu Glybera trebuie prescris și administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu DLPL și în administrarea terapiei genice, de comun acord cu pacientul. Pe parcursul administrării Glybera, tratamentul și supravegherea medicală corespunzătoare trebuie să fie disponibile întotdeauna în cazul apariției unui episod de anafilaxie survenit în urma administrării.

Doze

Doza totală maximă pentru administrarea Glybera este de  $1 \times 10^{12}$  cg/kg greutate corporală.

Glybera este autorizat numai pentru administrare unică. Nu sunt disponibile date privind repetarea administrării Glybera, prin urmare Glybera nu trebuie readministrat.

Glybera este administrat sub forma unei serii unice de injecții intramusculare la nivelul membrelor inferioare. Doza este de  $1,5 \times 10^{12}$  cg sau 0,5 ml soluție injectabilă per loc de injectare. Pentru fiecare loc de injectare trebuie utilizată o seringă cu capacitatea de 1 ml, cu gradații de volum bine delimitate a câte 0,5 ml. Volumele per loc de injectare nu trebuie să depășească 0,5 ml. Seringile nu trebuie

utilizate mai mult de o dată.

Tratamentul trebuie monitorizat prin măsurarea titrului de anticorpi de neutralizare și a răspunsului limfocitelor T la VAA1 și LPL<sup>S447X</sup> la momentul inițial, precum și la șase și la 12 luni după tratament.

Glybera trebuie utilizat numai când diagnosticul de DLPL a fost confirmat de un test genetic adecvat.

Pentru a calcula numărul de flacoane, se determină greutatea pacientului, exprimată prin cel mai apropiat număr întreg în kg. Greutatea pacientului trebuie împărțită la trei, iar rezultatul se rotunjește până la următorul număr întreg. Acesta este numărul de flacoane care trebuie prescris.

Pentru a calcula numărul locurilor de injectare și numărul de seringi, se determină greutatea pacientului, exprimată prin cel mai apropiat număr întreg în kg. Greutatea pacientului trebuie împărțită la trei, apoi numărul rezultat, fără a fi rotunjit, se înmulțește cu doi, iar rezultatul se rotunjește până la următorul număr întreg. Acesta este numărul locurilor de injectare și numărul total de seringi (fiecare umplută cu 0,5 ml) necesare pentru a administra un volum de 0,5 ml per loc de injectare pentru tratamentul pacientului.

În tabelul de mai jos sunt prezentate exemple de scheme tipice de dozare în funcție de greutatea corporală a pacienților:

Greutate corporală (kg)	Număr de flacoane (1 ml)	Număr de seringi cu capacitatea de 1 ml (fiecare umplută cu 0,5)	Număr de locuri de injectare
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

Cu trei zile înainte și timp de 12 săptămâni după administrarea Glybera trebuie administrat un tratament imunosupresor: se recomandă ciclosporină (3 mg/kg și zi) și micofenolat mofetil (2 × 1 g/zi). În plus, cu jumătate de oră înaintea administrării injectiei cu Glybera se poate administra metilprednisolon 1 mg/kg în bolus intravenos.

#### Copii și adolescenți

Siguranta și eficacitatea Glybera la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

#### Vârstnici

Există experiență limitată privind utilizarea Glybera la pacienții vârstnici. Nu este necesară ajustarea dozei de Glybera la pacienții vârstnici.

Este posibil să fie necesară ajustarea dozei de imunosupresoare.

#### Insuficiența renală sau hepatică

Există experiență limitată privind utilizarea Glybera la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei de Glybera.

#### Mod de administrare

La injectarea intramusculară, pacientului i se vor administra mai multe injectii de 0,5 ml (o injectie per

seringă), distribuite la nivelul mușchilor părților superioare și inferioare ale ambelor membre inferioare, în condiții aseptice, cum este badijonarea cu iod.

Având în vedere numărul injecțiilor necesare, înaintea administrării intramusculare se recomandă folosirea rahianesteziei sau a anesteziei locoregionale. În cazul în care există contraindicații pentru aceste proceduri, se recomandă ca alternativă folosirea sedării profunde.

În nicio situație Glybera nu trebuie administrat pe cale intravasculară.

Pentru a asigura efectuarea intramusculară a injecțiilor, se recomandă ghidajul ecografic sau electrofiziologic al injecțiilor.

#### Instrucțiuni privind utilizarea, manipularea și eliminarea reziduurilor

Consultați ghidurile locale privind siguranța biologică valabile pentru manipularea și eliminarea medicamentelor care conțin organisme modificate genetic.

Suprafețele de lucru și materialele care au fost în contact potențial cu Glybera trebuie decontaminate cu substanțe dezinfectante virucide adecvate, cu activitate pentru virusurile neîncapsulate (precum hipocloritul și substanțele cu eliberare de clor), timp de cel puțin 10 minute.

#### Prepararea Glybera pentru administrare

După ce s-a calculat cantitatea de Glybera care trebuie administrată (vezi pct. Doze), se scoate numărul corect de flacoane de unică folosință din congelator și se decongelează la temperatura camerei (între 15°C și 25°C), cu aproximativ 30-45 de minute înainte de umplerea seringii.

După decongelare, fiecare flacon trebuie întors ușor de două ori, asigurându-se că acesta este amestecat în mod omogen. Flacoanele trebuie inspectate vizual în vederea identificării particulelor sau a modificărilor de culoare. Soluția limpede până la ușor opalescentă și incoloră nu trebuie să prezinte particule vizibile. Trebuie folosite numai soluții limpezi și incolore, fără particule vizibile. Dacă un flacon prezintă deteriorări, seringile pentru injecție nu trebuie preparate și procedura de injecție trebuie amânată și reprogramată. Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să fie informat imediat.

Glybera este furnizat într-un ambalaj specific fiecărui pacient și prin urmare va conține un număr exact de flacoane per pacient, calculat în funcție de greutatea corporală a pacientului.

Seringile a căror cantitate a fost calculată trebuie umplute din flacoanele decongelate, iar acestea trebuie etichetate și poziționate într-un recipient protejat de lumină, adecvat pentru a fi transportat în camera în care pacientului i se vor efectua injecțiile intramusculare.

Pentru a se evita injectarea particulelor de dop din cauza celor două extrageri, trebuie utilizat un ac pentru extragerea din flacon (care va fi lăsat în interiorul dopului) și un ac separat pentru fiecare seringă.