

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Glybera 3×10^{12} genomskih kopij/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Alipogentiparvovek vsebuje humano različico gena lipoproteinske lipaze LPL^{S447X} v vektorju. Vektor je sestavljen iz proteinske kapsule, pridobljene iz adenoasociiranega virusnega serotipa 1 (AAV1), promoterja citomegalovirusa (CMV), elementa za posttranskripcijsko regulacijo virusa hepatitisa svizca in invertiranih terminalnih zaporedij, pridobljenih iz serotipa AAV2. Alipogentiparvovek je izdelan z uporabo celic žuželk in rekombinantne bakulovirusne tehnologije.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Vsaka viala alipogentiparvoveka vsebuje 1 ml raztopine, ki ga je mogoče ekstrahirati in vsebuje 3×10^{12} genomskih kopij (gk).

Vsako za bolnika specifično pakiranje vsebuje zadostno količino vial za odmerjanje 1×10^{12} LPL^{S447X} gk/kg telesne mase bolnika.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 47,5 mg natrija na vsako uporabo na 27 mestih injiciranja do 105,6 mg natrija na uporabo na 60 mestih injiciranja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje
Bistra do rahlo opalescentna brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Glybera je indicirano za odrasle bolnike z diagnozo družinskega pomanjkanja lipoproteinske lipaze (LPLD) in multiplimi napadi pankreatitisa kljub omejevanju vnosa maščobe s hrano. Diagnozo LPLD je treba potrditi z genskimi preiskavami. Indikacija je omejena na bolnike z določljivimi ravnmi proteina LPL (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Glybera se sme uporabljati samo, če se je diagnoza LPLD potrdila z ustreznimi genskimi preiskavami (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje z zdravilom Glybera je treba predpisati in uporabljati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z LPLD in z uporabo genske terapije, pri čemer se mora o podrobnostih posvetovati z bolnikom. Med dajanjem zdravila Glybera morajo biti vedno pri roki ustrezna zdravila za zdravljenje in spremljanje, če se po uporabi zdravila pojavi anafilaktični dogodek.

Odmerjanje

Največji skupni odmerek zdravila Glybera za administracijo je 1×10^{12} gk/kg telesne mase.

Zdravilo Glybera je odobreno samo za enkratno zdravljenje. Podatkov o ponovni uporabi zdravila Glybera ni, zato se zdravilo Glybera ne sme ponovno uporabiti.

Zdravilo Glybera se daje kot enkratni niz intramuskularnih injiciranj v noge. Odmerek na mesto injiciranja je $1,5 \times 10^{12}$ gk ali 0,5 ml raztopine za injiciranje. Za vsako mesto injiciranja je treba uporabiti eno 1-ml injekcijsko brizgo z jasnimi oznakami za prostornino po 0,5 ml. Prostornina na mesto injiciranja ne sme preseči 0,5 ml. Brizgo je dovoljeno uporabiti le enkrat.

Zdravljenje je treba nadzorovati z merjenjem nevtralizirajočih protiteles in odziva limfocitov T proti AAV1 ter LPL^{S447X} in merjenjem odziva limfocitov T ob izhodišču ter 6 in 12 mesecev po zdravljenju.

Pri izračunu števila vial se bolnikova telesna masa zaokroži na najbližji kilogram. Bolnikovo telesno maso je treba deliti s 3 in zaokrožiti na naslednje višje celo število. Tako dobite število vial, ki jih je treba uporabiti.

Pri izračunu števila mest injiciranja in števila injekcijskih brizg se bolnikova telesna masa zaokroži na najbližji kilogram. Bolnikovo telesno maso je treba deliti s 3, potem to število brez zaokroževanja pomnožiti z 2 in zaokrožiti na naslednje višje celo število. Tako dobite število mest injiciranja in skupno število injekcijskih brizg (vsaka je napolnjena z 0,5 ml), potrebnih za zdravljenje bolnika.

Primeri tipičnih razporedov odmerjanja na podlagi telesne mase bolnikov so prikazani v spodnji razpredelnici:

Telesna masa (kg)	Število vial (1 ml)	Število 1-ml injekcijskih brizg (vsaka je napolnjena z 0,5 ml)	Število mest injiciranja
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

Tri dni pred zdravljenjem z zdravilom Glybera in 12 tednov po njem je treba dajati imunosupresivno terapijo:

priporočata se ciklosporin (3 mg/kg/dan) in mofetilmikofenolat (2 x 1 g/dan).

Poleg tega je treba pol ure pred injiciranjem zdravila Glybera uporabiti intravenski bolus z 1 mg/kg metilprednizolona (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Glybera pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši bolniki

Izkušnje z uporabo zdravila Glybera pri starejših bolnikih so omejene. Prilagajanje odmerka zdravila Glybera pri starejši populaciji ni potrebno.

Morda bo treba prilagoditi odmere imunosupresivnih učinkovin.

Ledvična ali jetrna okvara

Izkušnje z uporabo zdravila Glybera pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro so omejene. Prilagajanje odmerka zdravila Glybera ni potrebno.

Način uporabe

Pri intramuskularnem injiciranju bo bolnik prejel večkratno injiciranje 0,5 mililitra (eno injiciranje na injekcijsko brizgo), ki se razporedi po mišicah zgornjega in spodnjega dela nog, pri čemer se uvedejo aseptični pogoji, na primer z uporabo joda.

Pred intramuskularnim injiciranjem se zaradi velikega števila injiciranj priporoča spinalna ali regionalna anestezija. Če je to kontraindicirano, se pri takem injiciranju priporoča globoka sedacija.

Zdravilo Glybera se ne sme nikoli injicirati intravaskularno (glejte poglavje 4.4).

Da zagotovite intramuskularno injiciranje, se priporoča ultrazvočno in elektrofiziološko spremljanje injiciranja.

Za navodila glede uporabe, ravnanja in odstranjevanja zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov zdravila Glybera, navedeno v poglavju 6.1
- Imunodeficienca
- Bolniki s povečanim tveganjem za krvavitev (kot je trombocitopenija) in mišično boleznijo (kot je miozitis) se ne smejo zdraviti, saj je potrebno veliko število intramuskularnih injiciranj.
- Antiagregacijske učinkovine ali antikoagulanti se ne smejo uporabljati sočasno z zdravilom Glybera v času injiciranja ter vsaj en teden pred injiciranjem ali en dan po njem.
- Uporaba peroralnih kontracepcijskih sredstev (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme. Upoštevati je treba lokalne smernice za biološko varnost, ki veljajo za taka zdravila (glejte poglavje 6.6).

Zdravilo Glybera se sme uporabiti samo pri bolnikih z maso proteina LPL, ki je vsaj 5 % normalne vrednosti. Maso proteina LPL je treba določiti s preiskavo ELISA ali enakovredno metodo. Maso proteina LPL je treba izmeriti v bolnikovem krvnem vzorcu in jo primerjati s kontrolnim vzorcem zdravega prostovoljca.

Prehrana

Zdravljenje z zdravilom Glybera ne odpravi napadov akutnega pankreatitisa. Bolnikom je treba svetovati, da se še naprej prehranjujejo z manj maščobami in ne pijejo alkohola.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Podatki, ki so na voljo za sladkorne bolnike, so omejeni. Sladkorna bolezen je pogosta pri bolnikih z najhujšimi simptomi LPLD. Zdravnik mora skrbno pretehtati možnost zdravljenja sladkornih bolnikov z LPLD.

Imunosupresivne učinkovine (glejte poglavje 5.2)

Tik pred uvedbo imunosupresivnega režima in pred injiciranjem zdravila Glybera je treba preveriti, ali ima bolnik simptome aktivne okužbe kakršnega koli tipa. Če je taka okužba prisotna, je treba začetek zdravljenja prestaviti, dokler se bolnik ne pozdravi.

Trombembolični dogodki

LPLD vključuje stanje hiperviskoznosti/hiperkoagulacije. Spinalna anestezija in večkratno intramuskularno injiciranje lahko dodatno povečata tveganje za (tromb) embolične dogodke med dajanjem zdravila Glybera in takoj po njem. Pred uporabo zdravila Glybera je priporočljiva ocena profila tveganja pri posameznem bolniku. Upoštevajte ustrezne lokalne in mednarodne smernice za profilakso (glejte tudi poglavje 4.5).

Darovanje celic in tkiv

Zdravljeni bolniki ne smejo darovati krvi, organov, tkiv in celic za transplantacijo. Te informacije vsebuje tudi kartica zdravila Glybera z opozorili za bolnika.

Serumska kreatin kinaza

Pri prejemnikih zdravila Glybera se lahko pojavi povečanje aktivnosti serumske kreatin kinaze, ki postane očitno približno 2 tedna po dajanju, doseže vrhunec v približno 8 tednih in se nato do 26. tedna vrne na izhodišče. Pri enem bolniku se je razvila mioglobinurija v povezavi s povečano aktivnostjo serumske kreatin kinaze.

Biopsije mišic, pridobljene do 52. tednov po dajanju zdravila Glybera, kažejo na infiltrat limfocitov in makrofagov. Dolgoročne posledice te celične infiltracije niso znane.

Vsebnost natrija in kalija

To zdravilo vsebuje 47,5 mg natrija na uporabo na 27 mestih injiciranja do 105,6 mg natrija na uporabo na 60 mestih injiciranja. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija. Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na uporabo na 27–60 mestih injiciranja, tj. je skoraj brez kalija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja, razen predkliničnih in kliničnih študij z mofetilmikofenolatom in ciklosporinom, niso izvedli.

V času injiciranja se zdravilo Glybera ne sme uporabljati sočasno z antiagregacijskimi sredstvi in antikoagulantmi. Pred uporabo zdravila Glybera je treba popraviti parametre krvavitve. Antiagregacijska sredstva in antikoagulantni se ne smejo uporabljati vsaj en teden pred injiciranjem v nogo ali en dan po injiciranju (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z LPLD so peroralna kontracepcijska sredstva kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), saj lahko poslabšajo osnovno bolezen.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo zanesljive pregradne kontracepcijske metode skladno s smernicami za imunosupresivna sredstva vsaj 12 mesecev od začetka zdravljenja (9 mesecev

po ukinitvi imunosupresivnih sredstev). Uporaba pregradnih kontracepcijskih sredstev se zato priporoča vsaj 12 mesecev po injiciranju zdravila Glybera.

Pri bolnikih z LPLD so peroralna kontracepcijska sredstva kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), saj lahko poslabšajo osnovno bolezen.

Pri moških bolnikih, vključno z bolniki, pri katerih je bila opravljena vazektomija, se priporoča uporaba pregradnih kontracepcijskih metod vsaj 12 mesecev po injiciranju zdravila Glybera.

Nosečnost

Podatki o nosečnicah, izpostavljenih zdravilu Glybera, so zelo omejeni. Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov zdravila Glybera na nosečnost ali razvoj zarodka/ploda (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Glybera se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če je morebitna korist za mater večja od morebitnega tveganja za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Glybera izloča v materino mleko. Zdravilo Glybera se ne sme uporabljati pri doječih materah, dokler dojijo.

Plodnost

Klinični podatki o učinku zdravila Glybera na plodnost niso na voljo. Učinkov na plodnost pri moških in ženskah niso ocenili v študijah na živalih.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Glybera ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, saj so po uporabi zdravila Glybera pogosto opazili omotico (glejte poglavje 4.8). Bolnikom, pri katerih se pojavi omotica, je treba priporočiti, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinek, o katerem so poročali najpogosteje, je bolečina na okončini, ki se pojavi pri približno tretjini bolnikov. Pri enem bolniku se je 7 tednov po zdravljenju postavila diagnoza pljučne embolije. Glede na majhno populacijo bolnikov in velikost kohort opaženi neželeni učinki in resni neželeni učinki ne dajejo popolne slike o značaju in pogostnosti teh učinkov.

Razpredelnica z neželenimi učinki

Spodaj naštetih neželenih učinkov so razvrščeni po organskem sistemu MedDRA in po ji pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan tek
Bolezni živčevja	glavobol	pekoč občutek, omotica, mravljinčenje, presinkopa
Žilne bolezni		hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja ob naporu, pljučna embolija
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, navzea, obstipacija

Bolezni kože in podkožja		nenormalna rast dlak, sindrom eritrodisestezije dlani in stopal, izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v udu	artritis, neugodje v udu, mišični spazmi, napetost mišic, mišično-skeletna togost, mialgija, bolečina v mišicah, bolečina v vratu, občutek teže, akutni miozitis in kronični miozitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost, hipertermija	mrzlica, bolečina na mestu injiciranja, periferni edem, pireksija
Preiskave	povečanje aktivnosti serumske kreatin kinaze	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	kontuzija	neugodje na mestu injiciranja, edem na mestu injiciranja, pruritus na mestu

Imunogenost

Imunski odziv so opazili kljub uporabi imunosupresivnih sredstev.

V kliničnih preskušanjih zdravila Glybera so pri 18 od 27 preskušancev ugotovili protitelesa proti beljakovinski kapsuli adenoasociiranega virusa (AAV), protitelesa proti AAV pa so se po uporabi zdravila Glybera pojavila ali povečala pri vseh preskušancih. Klinična pomembnost odziva protiteles ni znana (glejte poglavje 4.2 o ponovni uporabi).

Nevtralizirajoči test se ni uporabil.

Odziv limfocitov T proti AAV se je po zdravljenju zaznal samo pri približno polovici preskušancev. Pri nobenem preskušancu se ni ugotovil odziv limfocitov T proti LPL.

Pojavili se niso nobeni resni neželeni učinki, povezani z zdravilom Glybera ali imunosupresijo, razen enega primera povišane telesne temperature (39,9 °C) v študiji CT-AMT-011-01, ki je izginila v enem dnevu.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Predklinične študije z odmerki, ki so desetkrat večji od priporočenega odmerka (1×10^{13} gk/kg), niso pokazale nobenih sistemskih neželenih znakov ali simptomov. Ob prevelikem odmerjanju je priporočeno simptomatsko in podporno zdravljenje, ki ga določi lečeči zdravnik.

Če se na isto mesto injiciranja pomotoma injicirata dva odmerka, lahko to povzroči več lokalnih reakcij, kot sta podplutba ali občutljivost.

Lokalna bolečina ali občutljivost se lahko obravnava s simptomatskim zdravljenjem, kot je uporaba lokalnih ali sistemskih sredstev za lajšanje bolečine.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov, druga zdravila za zmanjšanje ravni holesterola in serumskih lipidov, oznaka ATC: C10AX10.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Glybera vsebuje humano varianto gena LPL^{S447X} v vektorju z adenoasociiranim virusnim serotipom 1 (AAV1), ki je usmerjen na mišico. Zdravilo Glybera se injicira kot enkratni niz injiciranj v mišico na spodnjih okončinah, kjer ga privzamejo miociti. Elementi vektorja so se izbrali tako, da se promovira izražanje gena LPL^{S447X} s privzemanjem ustroja ekspresije celice in da miociti proizvajajo proteinski produkt transgena LPL^{S447X}, tako da se vektor ne more reproducirati.

Farmakodinamični učinki

Lipoproteinska lipaza je ključni encim „prvega koraka“ pri presnovi lipoproteinov po vnosu maščobe s hrano. V kliničnih študijah so pri posameznih bolnikih opazili prehodno zmanjšanje trigliceridov do 12 tednov. Poleg tega zdravilo Glybera omogoča ekspresijo proteina LPL v mišici, v katero se je injiciralo, na kar kaže izboljšanje postprandialne presnove hilomikronov, ki so ga opazili pri majhni podskupini bolnikov.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinična učinkovitost in varnost zdravila Glybera sta se ocenili v treh intervencijskih študijah z AAV1-LPL^{S447X} pri preskušancih z LPLD.

Pred dvema od teh kliničnih preskušanj so se opravile prospektivne opazovalne študije, s katerimi so ocenili raven trigliceridov (TG) na tešče ter simptome in znake LPLD pri preskušancih na dieti z majhnim vnosom maščob. Strogo upoštevanje omejitve vnosa maščobe s hrano je bilo težavno.

V kliničnih študijah zdravila Glybera se je uporabila standardna genetska analiza (določanje zaporedja). Za potrditev diagnoze je treba uporabiti ustrezne teste z oznako CE ali celotno zaporedje genov.

Klinično preskušanje CT-AMT-010-01

V 12-tedenski odprti študiji s povečevanjem odmerka so AAV1-LPL^{S447X} dali 8 bolnikom z LPLD (1×10^{11} gk do 3×10^{11} gk na kg telesne mase, intramuskularno). Pojavili se niso nobeni resni neželeni učinki, povezani z zdravilom. Opazili niso toksičnosti, ki bi zahtevala omejitev odmerka. Pri polovici preskušancev so opazili odziv limfocitov T proti vektorju. V primerjavi z obdobjem pred injiciranjem so pri vseh bolnikih opazili prehodno in spremenljivo znižanje mediane ravni trigliceridov.

Klinično preskušanje CT-AMT-011-01

Cilj odprte študije s povečevanjem odmerka je bil oceniti varnostni profil in znižanje ravni trigliceridov v plazmi na tešče 12 tednov po injiciranju zdravila Glybera pri 14 bolnikih z LPLD. Vsi bolniki so bili v glavnem 12- tedenskem obdobju študije na nadzorovani dieti z majhnim vnosom maščob. Prva vključena bolnika sta prejela odmerek 3×10^{11} gk/kg, naslednji 4 bolniki so prejeli odmerek 3×10^{11} gk/kg z imunosupresivnim režimom (peroralni ciklosporin in peroralni mofetilmikofenolat od dneva po injiciranju zdravila Glybera do 12. tedna), zadnjih 8 bolnikov pa je prejelo odmerek 1×10^{12} gk/kg z imunosupresivnim režimom. Odziv limfocitov T brez kliničnih posledic so opazili pri približno polovici bolnikov. Glede na podatke o trigliceridih se zdi, da je najoptimalnejši odmerek 1×10^{12} gk/kg.

Klinično preskušanje CT-AMT-011-02

To je odprta študija alipogentiparvoveka v fiksnem odmerku 1×10^{12} gk/kg telesne mase, ki se je dajal kot enkratni niz intramuskularnih injiciranj. V študijo je bilo vključenih pet primernih preskušancev, od katerih so vsi prejeli alipogentiparvovek. Preskušanci so prejeli tudi dnevni peroralni odmerek 3 mg/kg/dan ciklosporina in 2 g/dan mofetilmikofenolata, kar se je začelo tri dni pred injiciranjem

alipogentiparvoveka in trajalo do 12. tedna. Bolniki so 30 minut pred injiciranjem alipogentiparvoveka prejeli enkratni intravenski bolus metilprednizolona (1 mg/kg telesne mase). Pri enem bolniku je bila 7 tednov po zdravljenju postavljena diagnoza pljučne embolije. Pri nekaterih posameznikih so opazili prehodno zmanjšanje trigliceridov v trajanju do 12 tednov. Po tem obdobju so se ravni trigliceridov povrnile na izhodiščno vrednost. Dokazljivo izboljšanje postprandialne presnove CM so pokazali pri 5/5 bolnikov do 14. tedna in pri 3/3 bolnikov, ki so jih spremljali do 52. tedna.

Vse intervencijske študije so se nadaljevale z dolgotrajnimi študijami sledenja. Pri bolnikih v študiji CT-AMT-010-01 so sledenje opravljali do 5 let (n = 6) po zdravljenju, pri bolnikih v študiji CT-AMT-011-01 do 5 let (n = 13), pri bolnikih v študiji CT-AMT-011-02 pa do 1 leta (n = 3).

Biopsije mišic, ki so jih odvzeli pol leta po injiciranju, so pokazale dolgotrajno ekspresijo gena LPL in prisotnost biološko aktivnega proteina LPL.

Klinično preskušanje CT-AMT-11-03

Študija CT-AMT-011-03 je bila kombinirana retrospektivna in prospektivna študija oseb, ki so sodelovale v študijah CT-AMT-10-01, CT-AMT-11-01, CT-AMT-11-02.

V obdobju sledenja, ki je trajalo do 3 leta po zdravljenju, so opazili zmanjševanje incidence in resnosti pankreatitisa pri 12 bolnikih, ki so imeli v življenju več napadov.

Klinično preskušanje CT-AMT-11-05

Nadaljnje spremljanje bolnikov, ki so sodelovali v študiji CT-AMT-11-03 (do mediane 5,8 let po izpostavljenosti zdravilu Glybera) je pokazalo zmanjšanje hospitalizacije za 1 dan na bolnika na leto v primerjavi z enako časovno dolžino pred izpostavljenostjo.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Glybera za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje pomanjkanja lipoproteinske lipaze (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi ta povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pričakuje se, da se bo zdravilo Glybera razgradilo z endogenim proteinom in katabolnimi potmi DNK.

Predklinična biološka porazdelitev

Po intramuskularnem injiciranju zdravila Glybera pri miših se je DNK vektorja prehodno zaznala v krvnem obtoku. Osem dni po injiciranju so v injiciranih mišicah in mezgovnih bezgavkah ugotovili visoke ravni zaporedja DNK vektorja. Z izjemo mesta injiciranja so največje število kopij DNK vektorja odkrili v jetrih in krvi. Najmanjše število kopij so odkrili v možganih, pljučih, srcu in skupinah mišic, v katere niso injicirali zdravila. V gonadah in reproduktivnih organih so bile ravni kopij DNK vektorja nizke. Rezidualne ravni DNK vektorja so ostale visoke v injicirani mišici in dimeljskih bezgavkah, medtem ko so se v drugih organih enakomerno zniževale. Ravni DNK vektorja iz zdravila Glybera, ki so jih odkrili v gonadah, so bile merljive, vendar nižje kot v netarčnih organih. Sočasno imunosupresivno zdravljenje v majhnih in velikih odmerkih ni vplivalo na vzorec biološke porazdelitve pri miših. Vzorec biološke porazdelitve je bil zelo podoben tudi pri drugih preučevanih živalskih vrstah (mačkah in kuncih).

Klinična farmakokinetika in razsejanje

Razsejanje so v kliničnih študijah ocenili z odvzemom sline, urina in sperme. V študiji CT-AMT-011-02 so odvzeli tudi blato. Po injiciranju zdravila Glybera pri preskušancih so največje koncentracije

DNK vektorja zaznali v serumu, z očistkom enega do dveh logaritmov na teden.

V slini je bilo mogoče DNK vektorja zaznati do 12 tednov, v urinu do 10 tednov, v spermi pa do 26 tednov. Vsi preskušanci razen dveh so 12 tednov prejeli imunosupresivna sredstva. Obstaja teoretično tveganje, da sočasna uporaba imunosupresivnega režima povzroči daljšo persistenco DNK virusa v serumu ter daljše razsejanje v slini, urinu in spermi.

Visoke ravni DNK vektorja so do 12 tednov po odmerjanju zaznavali v tkivu, na katero je bilo usmerjeno zdravilo Glybera, injicirani nožni mišici, vendar pa tega niso opazili v mišicah, kamor zdravilo ni bilo injicirano.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah, npr. starejših bolnikov/ledvični okvari

Zdravilo Glybera se injicira neposredno v tarčni organ, skeletno mišico. Ni pričakovati, da bodo delovanje jeter in ledvic, polimorfizmi citokroma P450 in staranje vplivali na klinično učinkovitost ali varnost zdravila Glybera.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Injiciranje zdravila Glybera so živali dobro prenašale v vseh opravljenih študijah na živalih, saj niso opazili nobenih kliničnih znakov. Pri miših so pri histopatološki preiskavi opazili lokalne celične infiltrate in znake degeneracije ter regeneracije brez nekroze v mišici, v katero je bil injiciran klinični odmerek. Ti učinki so bili odvisni od odmerka, vendar so se sčasoma vrnili na prejšnje stanje. Kot je bilo pričakovati, so se pri vseh živalih razvila protitelesa proti beljakovinski kapsuli AAV.

Med zdravljenjem štiri tedne pred parjenjem pri miših niso opazili toksičnosti za samice, plod in razvoj. Po zdravljenju samcev ali samic pred parjenjem pri plodih niso zaznali DNK vektorja.

Študij kancerogenosti niso izvedli, vendar v študijah toksičnosti niso opazili povečanja pogostosti tumorjev. Čeprav za obravnavo tumorigenega potenciala ne obstaja popolnoma primeren živalski model, razpoložljivi toksikološki podatki ne kažejo nobenih težav s tumorigenostjo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni dinatrijev fosfat kalijev klorid
kalijev dihidrogenfosfat natrijev klorid
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev za zamrznjene vialo

Ko se zdravilo odmrzne, ga je treba uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, se sme vialo shranjevati največ 8 ur v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, pri čemer morajo biti zaščitene pred svetlobo. Ko se zdravilo odmrzne, se ne sme ponovno zamrzniti.

Če se zdravilo ne shranjuje v hladilniku, se lahko največ 8 ur shranjuje v injekcijskih brizgah, zaščiteneh pred svetlobo, pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Viale shranjujte in prevažajte zamrznjene pri temperaturi $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

1 ml raztopine v 2-mililitrski (stekleni) viali z injekcijskim zamaškom iz silikoniziranega klorobutila in zaporko.

Vsak oblikovan, prozoren, zatesnjen plastični ovoj vsebuje 2 ali 3 posamezne viale z listom za absorpcijo tekočine.

Zunanja škatla vsebuje različno število ovojev, kar je odvisno od odmerka, ki ga potrebuje posamezni bolnik.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom ter odlaganje

Glejte lokalne smernice za biološko varnost, ki veljajo za ravnanje z zdravili, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme, in njihovo odstranjevanje.

Delovne površine in material, ki so morda prišli v stik z zdravilom Glybera, je treba za vsaj 10 minut dekontaminirati z ustreznimi virucidnimi dezinfekcijskimi sredstvi, ki delujejo na viruse brez ovojnice (kot so sredstva, ki sproščajo hipoklorit in klor).

Priprava zdravila Glybera za injiciranje

Ko se izračuna količina zdravila Glybera, ki jo je treba injicirati (glejte poglavje 4.2), vzemite ustrezno število vial za enkratno uporabo iz zamrzovalnika in počakajte, da se odtajajo na sobni temperaturi ($15\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$), približno 30–45 minut pred polnjenjem injekcijskih brizg.

Ko se viale odtajajo, je treba vsako vialo dvakrat nežno obrniti, da zagotovite enakomerno mešanje.

Viale preglejte za delce in barvo. Bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna raztopina ne sme vsebovati vidnih delcev. Uporabiti smete samo bistro in brezbarvno raztopino brez vidnih delcev. Če je viala videti poškodovana, ne smete pripraviti brizg za injiciranje, injiciranje pa je treba prestaviti in bolnika ponovno naročiti. O tem je treba takoj obvestiti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Zdravilo Glybera je dobavljeno v za bolnika specifičnem pakiranju, kar pomeni, da vsebuje točno število vial za enega bolnika, ki se izračuna na podlagi bolnikove telesne mase.

Iz odtajanih vial je treba napolniti izračunano število injekcijskih brizg, ki jih je treba označiti in položiti v vsebnik, zaščiten pred svetlobo in primeren za transport v sobo, kjer bo bolnik prejel intramuskularno injiciranje.

Da se izognete injiciranju delcev zamaška zaradi dveh polnjenj brizge, morate uporabiti eno iglo za polnjenje brizg iz viale (ki se pusti v zamašku) in ločeno iglo za vsako injekcijsko brizgo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/791/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. oktober 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC ,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO
ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI
DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

**A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC ,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev) biološke zdravilne učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, predložen v modulu 1.8.1 dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih. Cikel PSUR za zdravilo mora slediti polletnemu ciklu, dokler CHMP ne določi drugače.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO
ZDRAVILA**

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel farmakovigilancijske aktivnosti, podrobno opisane v načrtu farmakovigilance in v načrtu spremljanja učinkovitosti, sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP v soglasju z Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s smernico CHMP o sistemih za obvladovanje tveganj za zdravila za uporabo v humani medicini je treba posodobljen RMP predložiti hkrati z naslednjim rednim posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- po prejemu novih informacij, ki lahko vplivajo na trenutne specifikacije varnosti zdravila, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjšanje tveganja,

- v 60 dneh po doseženem pomembnem mejniku (farmakovigilančnem ali povezanem z zmanjševanjem tveganja),
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila.

Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo vzpostavil register bolezni, s katerim bo zbiral podatke o epidemiologiji bolezni in izidih glede demografije, varnosti ter učinkovitosti pri bolnikih z družinskim LPLD, ki so se zdravili z zdravilom Glybera. Podrobnosti delovanja registra bodo določene v dogovoru z nacionalnimi zadevnimi organi v posameznih državah članicah.

V register se bodo vključili vsi bolniki, ki se bodo zdravili z zdravilom Glybera. Bolniki, ki se bodo zdravili z zdravilom Glybera v kliničnem preskušanju, se bodo na koncu preskušanja prav tako vključili v register. Zdravnike bodo spodbujali, da v register vključijo tudi bolnike z družinskim LPLD, ki se niso zdravili z zdravilom Glybera.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se bo o podrobnostih programa z omejenim dostopom dogovoril z nacionalnimi pristojnimi organi in mora ta program uvesti nacionalno pred dajanjem zdravila v promet. Zdravilo Glybera bo dostavljeno samo, če so zdravstveni delavci, vključeni v zdravljenje bolnika, prejeli izobraževalni komplet in če zdravnik, ki zdravilo predpiše, potrdi, da se bolnik strinja s sodelovanjem v registru.

Izobraževalni komplet za zdravstvene delavce morajo pred distribucijo odobriti nacionalni pristojni organi, vsebovati pa mora naslednje komponente:

- Informacije o zdravilu (povzetek glavnih značilnosti zdravila, navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika)
- Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce
- Izobraževalno gradivo za bolnike
- Dnevnik za dogodke pri bolniku

1) Izobraževalno gradivo za farmacevte, vključno z naslednjimi ključnimi varnostnimi elementi:

- Podrobne smernice za sprejem in shranjevanje zdravila, postopek priprave, ravnanje in odstranjevanje zdravila Glybera
- Smernice za zagotavljanje, da bolniki prejmejo kartico z opozorili za bolnika, priloženo pakiranju

2) Izobraževalno gradivo za zdravnike in druge zdravstvene delavce, vključene v zdravljenje bolnikov z zdravilom Glybera, vključno z naslednjimi ključnimi varnostnimi elementi:

- Smernice za varno ravnanje, injiciranje in odstranjevanje zdravila Glybera
- Smernice o izbiri primernih bolnikov za zdravljenje z zdravilom Glybera, vključno s:
 - o potrebo po genskih preiskavah, ki jih je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, da se ugotovijo bolniki, primerni za zdravljenje;
 - o opozorilom, da bolniki v času injiciranja ne smejo jemati antiagregacijskih ali antikoagulacijskih zdravil;
 - o potrebo po izključitvi okužbe pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja;
 - o potrebo, da se vsi bolniki vključijo v dolgotrajni program spremljanja.
- Potreba po regionalni ali spinalni anesteziji
- Smernice o potrebi po imunosupresivnem režimu pred zdravljenjem in po njem
- Smernice o potrebi po merjenju imunskega odziva ob izhodišču in 6 ter 12 mesecev po zdravljenju
- Smernice o preprečevanju tveganj, povezanih z intramuskularnim injiciranjem zdravila Glybera, vključno s potrebo, da se injiciranje izvede pod ultrazvočnim ali elektrofiziološkim nadzorom
- Podrobna navodila o odmerku, številu in lokalizaciji injiciranja
- Smernice o negi bolnika po injiciranju, vključno s preverjanjem, ali ima bolnik

- povišano telesno temperaturo
- Informacije o uporabi zdravila Glybera in preprečevanju nosečnosti.
 - Potreba po posredovanju izobraževalnega gradiva bolnikom in potreba po pridobitvi prostovoljnega soglasja za vključevanje v register pred zdravljenjem
 - Potreba po svetovanju bolnikom glede:
 - potrebe po pregradni kontracepciji in glede trajanja njene uporabe;
 - prepovedi darovanja organov, krvi in celic;
 - potrebe po nadaljevanju diete z majhnim vnosom maščob in potrebo po izogibanju alkoholu;
 - nujnosti, da ima bolnik vedno pri sebi kartico z opozorili za bolnika, priloženo vsakemu pakiranju;
 - potrebe po uporabi dnevnika za dogodke.
 - Podrobnosti registra bolezni:
 - o da je vključitev obvezna za bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Glybera;
 - da se morajo bolniki, ki se bodo zdravili z zdravilom Glybera v kliničnem preskušanju, na koncu
 - preskušanja vključiti v register;
 - da je treba v register vključiti bolnike z družinskim LPLD, ki se ne zdravijo z zdravilom Glybera, če je to mogoče;
 - potreba po pridobivanju bolnikovega informiranega soglasja pred zdravljenjem;
 - kako vključevati bolnike v register – vključno z bolniki, ki se ne zdravijo z zdravilom Glybera.
- 3) Izobraževalno gradivo za bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Glybera, vključno z naslednjimi ključnimi varnostnimi elementi:
- Informacije o postopku zdravljenja z zdravilom Glybera
 - Informacije o znakih in simptomih, ki jih je treba spremljati po zdravljenju, vključno z:
 - informacijami o znakih in simptomih zmanjšanja/izgube učinkovitosti;
 - uporabo dnevnika za dogodke in kaj je treba beležiti vanj.
 - Informacije o potrebi po dolgotrajnem sledenju zdravljenja z zdravilom Glybera, vključno z registrom
 - Informacije o potrebi po preprečevanju nosečnosti
 - Svetovanje o potrebi po pregradni kontracepciji in trajanju njene uporabe
 - Prepoved darovanja organov, krvi in celic
 - Svetovanje o potrebi po nadaljevanju diete z majhnim vnosom maščob in potrebi po izogibanju alkoholu
 - Nujnost, da ima bolnik vedno pri sebi kartico z opozorili za bolnika, priloženo vsakemu pakiranju

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom vsakemu pakiranju priložil tudi opozorilno kartico za bolnike, katere besedilo je vključeno v Prilogo III.

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
<p>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom vzpostavi dolgotrajni program spremljanja/register bolezni, s katerim zbira podatke o epidemiologiji bolezni in izidih glede demografije, varnosti ter učinkovitosti pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Glybera.</p> <p>Register je treba izvajati skladno z odobrenim protokolom.</p>	<p>Pred dajanjem zdravila v promet v posamezni državi</p>
<p>Pri bolnikih, vključenih v klinične študije (CT-AMT-010-01, CT-AMT 011-01, CT-AMT 011-02), je treba izvajati sledenje v registru LPLD.</p> <p>Vse bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Glybera, je treba vključiti v register ter zbirati sistemske podatke za obogatitev zbirke podatkov:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) o učinkovitosti, kot so biokemični označevalci, kot del normalne prakse in pogostnosti ter resnosti pankreatitisa; 2) o varnosti, vključno z imunogenostjo proti zdravilu Glybera in LPL. 3) Prav tako je treba zbirati tudi podatke o kakovosti življenja in voditi dnevnik za prehrano. <p>Diagnozo LPLD je treba potrditi z genskimi preiskavami.</p> <p>Pri vsakem zdravljenem bolniku se priporoča 15-letno sledenje.</p>	<p>PSUR/letna ponovna ocena</p>
<p>Ocena postprandialne presnove hilomikronov pri vsaj 12 bolnikih pred zdravljenjem z zdravilom Glybera in 12 in 24 mesecev po njem poleg bolnikov, vključenih v študijo CT-AMT.011.02, ter pri osmih zdravih preskušancih v drugi študiji.</p> <p>Ocena imunskega odziva ob izhodišču, po 6 mesecih in po 12 mesecih pri vsaj 12 na novo zdravljenih bolnikih.</p> <p>Študiji je treba izvajati skladno z odobrenim protokolom.</p> <p>Študiji se bosta začeli junija 2015, vanjo pa bodo vključene vsaj 4 osebe na leto.</p> <p>Rezultati študije bodo pregledani letno.</p>	<p>31 December 2022</p>

Prav tako je treba predložiti ponovno oceno imunskega odziva pri vseh bolnikih, vključenih v študijo CT-AMT-011-01, z uporabo validirane metode testiranja. Test, ki se bo uporabil v študiji, mora biti odobren.	PSUR/letna ponovna ocena
--	--------------------------

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

„Blue Box“

1. IME ZDRAVILA

Glybera 3×10^{12} genomskih kopij/ml raztopina za injiciranje
alipogentiparvovek

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka viala vsebuje 1 ml raztopine, ki ga je mogoče ekstrahirati, in vsebuje 3×10^{12} genomskih kopij (gk) alipogentiparvoveka.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

kalijev klorid
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
dinatrijev fosfat
saharoza
voda za injekcije

Dodatne informacije so v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Za bolnika specifično pakiranje, ki vsebuje zadostno količino vial za odmerjanje pri posameznem bolniku.

Priložen je tudi list za absorpcijo tekočine.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

Rok uporabnosti po prvem odpiranju v brizgah: 8 ur (če prostor to dovoljuje)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Vialo shranjujte in prevažajte zamrznjeno pri temperaturi –25 °C do –15 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme.

Neuporabljeno zdravilo je treba odstraniti skladno z lokalnimi predpisi za gensko spremenjene organizme.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Nizozemska.

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/791/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PROZOREN, ZATESNJEN PLASTIČEN OVOJ (pakiranje z 2 vialama)

1. IME ZDRAVILA

Glybera 3×10^{12} genomskih kopij/ml raztopina za injiciranje alipogentiparvovek

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

uniQure biopharma B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

intramuskularna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Shranjujte zamrznjeno pri temperaturi -25 °C do -15 °C .

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme.

Velikost pakiranja po 2 viali

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PROZOREN, ZATESNJEN PLASTIČEN OVOJ (pakiranje s 3 vialami)

1. IME ZDRAVILA

Glybera 3×10^{12} genomskih kopij/ml raztopina za injiciranje alipogentiparvovek

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

uniQure biopharma B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

intramuskularna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Shranjujte zamrznjeno pri temperaturi -25 °C do -15 °C .

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme.

Velikost pakiranja po 3 viale

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Glybera 3×10^{12} genomskih kopij/ml raztopina za injiciranje
alipogentiparvovek
intramuskularna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte zamrznjeno pri temperaturi -25 °C do -15 °C .

To zdravilo vsebuje GSO.

Kartica z opozorili za bolnika

Informacije na sprednji strani:

Glybera

Kartica z opozorili za bolnika

Številka posamezne serije:

Datum zdravljenja:

Ime zdravnika: Tel. št. zdravnika:

Številka bolnika:

Izdelaovalec zdravila in imetnik licence:

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61

1105 BA Amsterdam

Nizozemska

Informacije na zadnji strani:

Informacije za bolnike: To kartico imejte vedno pri sebi! V primeru obiska zdravnika ali hospitalizacije to kartico pokažite zdravstvenemu delavcu (zdravniku, medicinski sestri)!

Informacije za zdravstvene delavce: Imetnik te kartice je prejel zdravilo Glybera, namenjeno genski terapiji pri družinskem pomanjkanju lipoproteinske lipaze, ki vsebuje gensko spremenjene organizme. Zdravilo Glybera je odobreno samo za enkratno zdravljenje in se ne sme uporabiti ponovno. Pri poročanju morebitnih neželenih učinkov vključite številko posamezne serije, natisnjeno na sprednji strani te kartice. Imetnik te kartice ne sme darovati krvi, organov ali tkiv in mora uporabljati pregradno kontracepcijo vsaj 12 mesecev po zdravljenju z zdravilom Glybera.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Glybera 3×10^{12} genomskih kopij/ml raztopina za injiciranje alipogentiparvovek

- ▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.
- Zdravnik vam je dal kartico za bolnika. Pozorno jo preberite in upoštevajte navodila na njej.
- V primeru obiska zdravnika ali hospitalizaciji morate to kartico pokazati zdravstvenemu delavcu (zdravniku, medicinski sestri). Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Glybera in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti preden vam bodo dali zdravilo Glybera
3. Kako se daje zdravilo Glybera
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Glybera
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Glybera in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Glybera vsebuje alipogentiparvovek, učinkovino za gensko terapijo, ki deluje tako, da dovaja gen v telo in s tem odpravi genetsko pomanjkanje. Spada v skupino zdravil za zmanjšanje ravni serumskih lipidov.

Zdravilo Glybera se uporablja za zdravljenje dedne bolezni, imenovane „pomanjkanje lipoproteinske lipaze (LPLD)“.

Lipoproteinska lipaza (LPL) je naravno prisotna snov v telesu (znana kot encim), ki nadzoruje raven nekaterih maščob v krvi. Pri pomanjkanju lipoproteinske lipaze je ta encim odsoten zaradi genetske okvare. Pri ljudeh s to boleznijo se v krvi kopičijo zelo visoke ravni maščob (hiperhilomikronemija).

Zdravilo Glybera se uporablja pri odraslih bolnikih z diagnozo pomanjkanja lipoproteinske lipaze (LPLD) in večkratnimi napadi pankreatitisa kljub omejevanju vnosa maščobe s hrano. Diagnozo LPLD je treba potrditi z genskimi preiskavami. Zdravilo Glybera smete prejeti samo, če pri vas ugotovijo določljive ravni proteina LPL v krvi.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Glybera

Zdravila Glybera ne smete prejeti

- če ste alergični na alipogentiparvovek ali katero koli sestavino zdravila Glybera (navedeno v poglavju 6 ');

- če vaš imunski sistem ne deluje pravilno;
- če imate povečano tveganje za krvavitev ali bolezen mišic;
- če jemljete peroralna kontracepcijska sredstva.

Če kar koli od navedenega velja za vas ali če niste prepričani glede česar koli zgoraj navedenega, se pred uporabo zdravila Glybera posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

- Pomembno je, da se posvetujete z zdravnikom in da popolnoma razumete koristi in tveganja, povezana z zdravljenjem.
- Pomembno je, da zdravnika obvestite, če imate kakršno koli aktivno okužbo, preden prejmete zdravilo za zmanjšanje odpornosti imunskega sistema (imunosupresivna sredstva) in preden prejmete zdravilo Glybera. Glejte tudi poglavje 3 „Kako uporabljati zdravilo Glybera“.
- Zdravilo Glybera je namenjeno genski terapiji. Vsebuje gensko spremenjene organizme. Po zdravljenju z zdravilom Glybera ne smete darovati krvi, organov, tkiv in celic za transplantacijo, da preprečite širjenje celic, ki vsebujejo to zdravilo.
- Povejte zdravniku, če imate sladkorno bolezen.
- Nadaljevati morate dieto z omejenim vnosom maščob in brez alkohola. Priporočeno je, da osebe z diagnozo pomanjkanja lipoproteinske lipaze skrbno upoštevajo svojo dieto pred zdravljenjem z zdravilom Glybera in po njem. Omejiti morajo vnos „maščob pri običajni prehrani“ in se izogibati alkoholu.

Dodatne preiskave za spremljanje

Pred zdravljenjem ter 6 mesecev in 12 mesecev po zdravljenju vam bodo odvzeli majhno količino krvi, s čimer bodo izmerili, kako se vaš imunski sistem odziva na zdravljenje z zdravilom Glybera.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Glybera ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Glybera

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. **Pred** prejmete zdravilo Glybera, zdravnika obvestite predvsem, če jemljete

kar koli od naslednjega:

- Zdravila, ki vplivajo na strjevanje krvi, npr. acetilsalicilna kislina (npr. Aspirin), ki je prisotna v mnogih zdravilih za lajšanje bolečine in zniževanje povišane telesne temperature, ter zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje strjevanja krvi, npr. antikoagulanti, kot sta varfarin ali heparin.
Teh zdravil ne smete jemati vsaj en teden pred injiciranjem v nogo ali en dan po njem. Jemanje teh zdravil pred prejemom zdravila Glybera ali v času njegovega injiciranja lahko povzroči nepotrebno podplutbo ali krvavitev mesta injiciranja.
- Peroralna kontracepcijska sredstva (glejte poglavje 2 „Zdravila Glybera ne smete prejeti“)

Zdravilo Glybera skupaj z alkoholom

Priporočljivo je, da ljudje z diagnozo pomanjkanja lipoproteinske lipaze skrbno upoštevajo dieto pred zdravljenjem z zdravilom Glybera in po njem ter se izogibajo alkoholu.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Uporaba zdravila Glybera med nosečnostjo ni priporočljiva. Podatki o varnosti zdravila Glybera pri nosečnicah so zelo omejeni.

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z

zdravnikom. Zdravnik bo pretehtal razmerje med koristmi za vas in tveganji za otroka pri uporabi zdravila Glybera med nosečnostjo.

- Uporabljajte ustrezno pregradno kontracepcijo, kot so kondomi, da preprečite zanositev med zdravljenjem in še vsaj 12 mesecev po njem. Ne jemljite peroralnih kontracepcijskih sredstev, saj lahko poslabšajo vašo bolezen. Uporabljajte kondome, tako da na/od vašega partnerja preide čim manj zdravila Glybera.
- Če med zdravljenjem z zdravilom Glybera zanosite, o tem obvestite zdravnika.

Ni znano, ali zdravilo Glybera prehaja v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom Glybera dojenje ni priporočeno.

Moški bolniki morajo uporabljati kondome vsaj 12 mesecev po injiciranju zdravila Glybera. Uporaba kondomov bo zmanjšala količino zdravila Glybera, ki lahko ostane v ženskem telesu.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po uporabi zdravila Glybera so pogosto opazili omotico. To morate upoštevati, ko vozite in upravljate stroje. O tem se posvetujte z zdravnikom.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Glybera

Zdravilo Glybera vsebuje natrij in kalij. Količina natrija in kalija, ki jo prejmete, je odvisna od števila injekcij, ki jih potrebujete, kar bo izračunal zdravnik na podlagi vaše telesne mase.

To morate upoštevati, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na uporabo na 27 do 60 mestih injiciranja, tj. je skoraj „brez kalija“.

3. Kako jemati zdravilo Glybera

Zdravljenje z zdravilom Glybera bo nadzoroval zdravnik, specializiran za zdravljenje bolnikov z vašo boleznijo, ter ga bo opravil ustrezno kvalificiran in usposobljen zdravnik ali medicinska sestra.

Zdravilo Glybera boste prejeli kot enkratno zdravljenje v bolnišnici. V tem času vam bodo v mišice zgornjega in spodnjega dela noge dali niz injekcij (od 27 do 60). Odmerek, ki ga potrebujete, bo odvisen od vaše telesne mase, izračunal pa ga bo vaš zdravnik.

Zaradi velikega števila posameznih injekcij, ki jih boste prejeli med enkratnim zdravljenjem z zdravilom Glybera, boste pred injiciranjem zdravila Glybera dobili regionalni anestetik v hrbtenico (ki bo omrtvil samo noge) ali bolj lokaliziran anestetik. Zdravnik se bo z vami pogovoril o anestetiku in načinu njegovega dajanja.

Ko boste prejeli zdravilo Glybera, boste morda opazili, da so vaše noge rumenkaste. To se lahko zgodi, če se je za čiščenje (sterilizacijo) nog pred injiciranjem zdravila uporabil jod. To bo čez nekaj časa izginilo. V bolnišnici boste morali ostati nekaj ur ali čez noč, s čimer se bo zdravstveno osebje prepričalo, da nimate kakršnih koli neželenih učinkov zdravila ali anestetika.

Zdravilo Glybera morate prejeti v obliki enkratne terapije. Ponovna uporaba zdravila Glybera po prvem zdravljenju ni priporočljiva.

Pomembno je, da vaš imunski sistem v času prve uporabe zdravila Glybera ni aktiviran. Da se temu izognete, bo zdravnik predpisal zdravljenje, ki bo zavrlo imunski sistem (imenovano imunosupresivno zdravljenje). Uvedel ga bo 3 dni pred dnevom injiciranja zdravila Glybera, trajalo pa bo še 12 tednov po njem. Primera imunosupresivnih sredstev sta ciklosporin in mofetilmikofenolat. Poleg tega lahko pol ure pred injiciranjem zdravila Glybera prejmete metilprednizolon. Pomembno je, da ta zdravila jemljete skladno z danimi navodili. Teh zdravil ne prenehajte jemati, ne da bi se o tem pogovorili z zdravnikom.

Zdravnika prosite za več informacij o dejanskem imunosupresivnem zdravilu, ki ga boste jemali.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Glybera, kot bi smeli

Ker vam bo to zdravilo injiciral zdravnik, ni verjetno, da boste prejeli prevelik odmerek. Če pomotoma prejmete dva odmerka na istem mestu injiciranja, to lahko povzroči več lokalnih reakcij, kot sta podplutba ali občutljivost. Zdravnik bo to ustrezno zdravil.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Glybera neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- bolečina v nogi (nogah) (bolečina v okončini)
- povišana telesna temperatura
- utrujenost
- glavobol
- podplutbe na mišicah zgornjega in spodnjega dela nog zaradi injiciranja. Izginejo zelo hitro.
- zvišane ravni mišičnega encima kreatin kinaze v krvi

Pogosti (pojavi se lahko pri do 1 od 10 bolnikov)

- bolečina v trebuhu
- slabost
- zaprtost
- mrzlica
- povišana telesna temperatura
- mišične bolečine in bolečine ter togost v sklepih
- težave z dihanjem, bolečina v prsnem košu pri vdihu in palpitacije, ki jih lahko povzroča blokada glavne pljučne krvne žile
- pekoč občutek
- visok krvni tlak
- občutek mravljinčenja na koži ali pod njo
- zadrževanje vode
- zmanjšan tek
- omotica
- kožni izpuščaji
- mišični krči
- omotica,
- rast dlak
- nelagodje na mestu injiciranja, oteklina, izpuščaji in bolečina

Neželeni učinki imunosupresivnih sredstev

Poleg zdravila Glybera boste prejeli tudi druga zdravila, imenovana imunosupresivna sredstva (glejte poglavje 3 „Kako uporabljati zdravilo Glybera“). Pomembno je, da zdravnika vprašate o neželenih učinkih teh zdravil. Zdravnik vam mora dati izvod navodila za uporabo (kot je to navodilo) za imunosupresivna sredstva, ki jih boste morali jemati. Teh zdravil ne prenehajte jemati, ne da bi se o tem pogovorili z zdravnikom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Glybera

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake

Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Viale je treba shranjevati in prevažati zamrznjene pri temperaturi $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko se zdravilo odmrzne, ga je treba uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, se sme vialo največ 8 ur shranjevati v hladilniku pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, zaščitene pred svetlobo.

Če se zdravilo ne shranjuje v hladilniku, se lahko največ 8 ur shranjuje v injekcijskih brizgah, zaščitene pred svetlobo, pri temperaturi do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme, zato ga je treba zavreči skladno z lokalnimi predpisi za taka zdravila.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Glybera

Zdravilna učinkovina je alipogentiparvovek.

Vsaka viala alipogentiparvoveka vsebuje 1 ml raztopine, ki vsebuje 3×10^{12} genomskih kopij (gk).

Vsako za bolnika specifično pakiranje vsebuje zadostno količino vial za odmerjanje 1×10^{12} gk/kg telesne mase bolnika.

Druge sestavine zdravila so dinatrijev fosfat, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, saharoza in voda za injekcije.

Izgled zdravila Glybera in vsebina pakiranja

Zdravilo Glybera je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna raztopina za injiciranje, ki se dobavlja v prozorni stekleni viali s silikoniziranim injekcijskim zamaškom in zaporko.

Vsaka oblikovan, prozoren, zatesnjen plastični ovoj vsebuje 2 ali 3 posamezne viale z listom za absorpcijo tekočine. Za bolnika specifično pakiranje vsebuje različno število ovojev, ki je odvisno od bolnikove telesne mase.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

ChiesiSAS
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Ltd
Tel: + 44 0161 4885555

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: + 46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi SA/NV
Tél/Tel: +32 2 788 42 00

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: + 46 8 753 35 20

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

United Kingdom
Chiesi Ltd
Tel: + 44 0161 4885555

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravljenje z zdravilom Glybera je treba predpisati in uporabljati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z LPLD in z uporabo genske terapije, pri čemer se mora o podrobnostih posvetovati z bolnikom. Med dajanjem zdravila Glybera morajo biti vedno pri roki ustrezna zdravila za zdravljenje in spremljanje, če se po uporabi zdravila pojavi anafilaktični dogodek.

Odmerjanje

Največji skupni odmerek zdravila Glybera za administracijo je 1×10^{12} gk/kg telesne mase.

Zdravilo Glybera je odobreno samo za enkratno zdravljenje. Podatkov o ponovni uporabi zdravila Glybera ni, zato se zdravilo Glybera ne sme uporabiti ponovno.

Zdravilo Glybera se daje kot enkratni niz intramuskularnih injiciranj v noge. Odmerek na mesto injiciranja je $1,5 \times 10^{12}$ gk ali 0,5 ml raztopine za injiciranje. Za vsako mesto injiciranja je treba uporabiti eno 1-ml injekcijsko brizgo z jasnimi oznakami za prostornino po 0,5 ml. Prostornina na mesto injiciranja ne sme preseči 0,5 ml. Brizge je dovoljeno uporabiti le enkrat.

Zdravljenje je treba nadzorovati z merjenjem nevtralizirajočih protiteles in odziva limfocitov T proti AAV1 in LPL^{S447X} ob izhodišču ter 6 in 12 mesecev po zdravljenju.

Zdravilo Glybera se sme uporabljati samo, če se je diagnoza LPLD potrdila z ustreznimi genskimi preiskavami.

Pri izračunu števila vial se bolnikova telesna masa zaokroži na najbližji kilogram. Bolnikovo telesno maso je treba deliti s 3 in zaokrožiti na naslednje višje celo število. Tako dobite število vial, ki jih je treba uporabiti.

Pri izračunu števila mest injiciranja in števila injekcijskih brizg se bolnikova telesna masa zaokroži na najbližji kilogram. Bolnikovo telesno maso je treba deliti s 3, potem to število brez zaokroževanja pomnožiti z 2 in zaokrožiti na naslednje višje celo število. Tako dobite število mest injiciranja in skupno število injekcijskih brizg (vsaka je napolnjena z 0,5 ml), potrebnih za zdravljenje bolnika.

Primeri tipičnih razporedov odmerjanja na podlagi telesne mase bolnikov so prikazani v spodnji

razpredelnici:

Telesna masa (kg)	Število vial (1 ml)	Število 1-ml injekcijskih brizg (vsaka je napolnjena z 0,5 ml)	Število mest injiciranja
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

Tri dni pred zdravljenjem z zdravilom Glybera in 12 tednov po njem je treba dajati imunosupresivno terapijo:

priporočata se ciklosporin (3 mg/kg/dan) in mofetilmikofenolat (2 x 1 g/dan). Poleg tega je treba pol ure pred injiciranjem zdravila Glybera uporabiti intravenski bolus z 1 mg/kg metilprednizolona.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Glybera pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši bolniki

Izkušnje z uporabo zdravila Glybera pri starejših bolnikih so omejene. Prilagajanje odmerka zdravila Glybera pri starejši populaciji ni potrebno.

Morda bo treba prilagoditi odmerke imunosupresivnih učinkovin.

Ledvična ali jetrna okvara

Izkušnje z uporabo zdravila Glybera pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro so omejene. Prilagajanje odmerka zdravila Glybera ni potrebno.

Način uporabe

Pri intramuskularnem injiciranju bo bolnik prejel večkratno injiciranje 0,5 mililitra (eno injiciranje na injekcijsko brizgo), ki se razporedi po mišicah zgornjega in spodnjega dela nog, pri čemer se uvedejo aseptični pogoji, na primer z uporabo joda.

Pred intramuskularnim injiciranjem se zaradi velikega števila injiciranj priporoča spinalna ali regionalna anestezija. Če je to kontraindicirano, se pri takem injiciranju priporoča globoka sedacija.

Zdravilo Glybera se ne sme nikoli injicirati intravaskularno.

Da zagotovite intramuskularno injiciranje, se priporoča ultrazvočno in elektrofiziološko spremljanje injiciranja.

Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom in odlaganje

Glejte lokalne smernice za biološko varnost, ki veljajo za ravnanje z zdravili, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme, in njihovo odstranjevanje.

Delovne površine in material, ki so morda prišli v stik z zdravilom Glybera, je treba za vsaj 10 minut dekontaminirati z ustreznimi virucidnimi dezinfekcijskimi sredstvi, ki delujejo na viruse brez ovojnice

(kot so sredstva, ki sproščajo hipoklorit in klor).

Priprava zdravila Glybera za injiciranje

Ko se izračuna količina zdravila Glybera, ki jo je treba injicirati (glejte poglavje Odmerjanje), vzemite ustrezno število vial za enkratno uporabo iz zamrzovalnika in počakajte, da se odtajajo na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C), približno 30–45 minut pred polnjenjem injekcijskih brizg.

Ko se viale odtajajo, je treba vsako vialo dvakrat nežno obrniti, da zagotovite enakomerno mešanje. Vialo preglejte za delce in barvo. Bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna raztopina ne sme vsebovati vidnih delcev. Uporabiti smete samo bistro in brezbarvno raztopino brez vidnih delcev. Če je viala videti poškodovana, ne smete pripraviti brizg za injiciranje, injiciranje pa je treba prestaviti in bolnika ponovno naročiti. O tem je treba takoj obvestiti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Zdravilo Glybera je dobavljeno v za bolnika specifičnem pakiranju, kar pomeni, da vsebuje točno število vial za enega bolnika, ki se izračuna na podlagi bolnikove telesne mase.

Iz odtajanih vial je treba napolniti izračunano število injekcijskih brizg, ki jih je treba označiti in položiti v vsebnik, zaščiten pred svetlobo in primeren za transport v sobo, kjer bo bolnik prejel intramuskularno injiciranje.

Da se izognete injiciranju delcev zamaška zaradi dveh polnjenj brizge, morate uporabiti eno iglo za polnjenje brizg iz vial (ki se pusti v zamašku) in ločeno iglo za vsako injekcijsko brizgo.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet