

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glybera 3 x 10¹² kopii genomu/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Alipogenu typarwówek zawiera wariant LPL^{S447X} genu ludzkiej lipazy lipoproteinowej (LPL) w wektorze. Wektor zawiera płaszcz białkowy (kapsyd) otrzymany z serotypu 1 wirusa towarzyszącego adenowirusom (AAV1), promotor wirusa cytomegalii (CMV), posttranskrypcyjny element regulatorowy wirusa zapalenia wątroby świstaka amerykańskiego (WHV) oraz odwrócone powtórzenia końcowe otrzymane z AAV2. Alipogenu typarwówek wytwarzany jest z użyciem komórek owadów i technologii rekombinacji bakulowirusów.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każda fiolka zawiera 1 ml możliwego do pobrania roztworu alipogenu typarwówku, zawierającego 3 x 10¹² kopii genomu (k.g.).

Każde opakowanie przeznaczone dla konkretnego pacjenta zawiera wystarczającą liczbę fiolek, aby podać każdemu pacjentowi dawkę 1 x 10¹² k.g. LPL^{S447X} /kg masy ciała.

Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy dostarcza od 47,5 mg sodu na podanie w 27 miejscach wstrzyknięcia do 105,6 mg sodu na podanie w 60 miejscach wstrzyknięcia

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Glybera jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rodzinnego niedoboru lipazy lipoproteinowej (ang. *Lipoprotein lipase deficiency*, LPLD) i cierpiących z powodu ciężkich lub wielokrotnych napadów zapalenia trzustki, pomimo stosowania diety z ograniczeniem tłuszczu. Rozpoznanie LPLD musi być potwierdzone przez test genetyczny. Wskazanie to jest ograniczone do pacjentów z możliwym do wykrycia stężeniem białka LPL (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Glybera należy stosować wyłącznie po potwierdzeniu rozpoznania LPLD przez odpowiedni test genetyczny (patrz punkt 5.1).

Produkt Glybera musi być przepisywany przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z LPLD i podawaniu terapii genowej, oraz podawany pod jego nadzorem po dokładnym omówieniu tego z pacjentem. Podczas podawania produktu Glybera zawsze musi być łatwo dostępne odpowiednie leczenie i możliwość monitorowania, w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu leku.

Dawkowanie

Maksymalna dawka całkowita produktu Glybera na podanie wynosi 1×10^{12} kopii genomu (k.g.)/kg masy ciała.

Produkt Glybera jest dopuszczony tylko do jednorazowego leczenia. Brak jest danych na temat ponownego podania produktu Glybera, dlatego nie należy go ponownie podawać.

Produkt Glybera podaje się w jednorazowej serii wstrzyknięć domięśniowych w nogi. Zalecana dawka na jedno miejsce wstrzyknięcia wynosi $1,5 \times 10^{12}$ k.g. lub 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań. Zaleca się użycie strzykawki 0,5 ml na każde miejsce wstrzyknięcia. Należy unikać wstrzykiwania w jedno miejsce więcej niż 0,5 ml produktu.

Leczenie należy monitorować, mierząc przeciwciała neutralizujące i odpowiedź limfocytów T na AAV1 i LPL^{S447X} oraz odpowiedź limfocytów T w okresie wyjściowym, a także po 6 i 12 miesiącach po leczeniu.

Aby wyliczyć liczbę fiolek, należy określić masę ciała pacjenta w kg z dokładnością do kilograma. Masę ciała pacjenta należy podzielić przez 3 i wynik zaokrąglić do następnej większej liczby całkowitej. Jest to liczba fiolek, które należy podać.

Aby wyliczyć liczbę potrzebnych miejsc wstrzyknięcia i liczbę strzykawek, należy określić masę ciała pacjenta w kg z dokładnością do najbliższej liczby całkowitej. Masę ciała pacjenta należy podzielić przez 3, nie zaokrąglić i pomnożyć wynik przez 2, następnie zaokrąglić do najbliższej większej liczby całkowitej. Ostateczny wynik jest liczbą miejsc wstrzyknięcia i liczbą potrzebnych strzykawek 0,5 ml.

Przykłady typowych schematów dawkowania na podstawie masy ciała pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej:

Masa ciała (kg)	Liczba fiolek (1 ml)	Liczba strzykawek 0,5 ml	Liczba miejsc
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

Przez trzy dni przed podaniem i 12 tygodni po podaniu produktu Glybera, należy zastosować schemat leczenia immunosupresyjnego: zaleca się cyklosporynę (3 mg/kg/dobę) oraz mofetylu mykofenolan. (2 x 1 g/dobę). Ponadto na pół godziny przed wstrzyknięciem produktu Glybera, należy podać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) metyloprednizolon w dawce 1 mg/kg (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Glybera u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie w stosowaniu produktu Glybera u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone. Nie ma

konieczności modyfikacji dawki produktu Glybera u pacjentów w podeszłym wieku. Może wystąpić konieczność modyfikacji dawki leku immunosupresyjnego.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Doświadczenie w stosowaniu produktu Glybera u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby jest ograniczone.

Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu Glybera.

Sposób podawania

W serii wstrzyknięć domięśniowych pacjent otrzyma wiele wstrzyknięć po 0,5 ml roztworu (1 wstrzyknięcie na strzykawkę) rozłożonych na mięśnie ud i podudzi obu nóg, w warunkach jałowych, np. po użyciu jodyny.

Z uwagi na konieczność wielu wstrzyknięć zaleca się zastosowanie znieczulenia rdzeniowego lub regionalnego przed domięśniowym podaniem produktu. W razie przeciwwskazań do takiego postępowania, zaleca się zamiast tego zastosowanie głębokiej sedacji.

W żadnych okolicznościach produktu Glybera nie należy podawać donaczyniowo (patrz punkt 4.4).

Aby zapewnić wstrzyknięcie domięśniowe, zaleca się dokonywanie wstrzyknięć pod kontrolą USG lub elektrofizjologiczną.

Instrukcje dotyczące stosowania, przygotowania do stosowania i utylizacji produktu leczniczego podane są w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Glybera wymienioną w punkcie 6.1.
- Niedobór odporności.
- Nie należy podawać produktu pacjentom, u których jest zwiększone ryzyko krwawienia (np. z trombocytopenią) lub z chorobami mięśni (takimi jak zapalenie mięśni), z uwagi na dużą liczbę koniecznych wstrzyknięć domięśniowych.
- Nie wolno stosować leków przeciwplatek ani innych leków przeciwzakrzepowych jednocześnie z produktem Glybera: w czasie jego wstrzykiwania, co najmniej przez tydzień przed wstrzykiwaniem lub przez jeden dzień po jego wstrzykiwaniu.
- Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ten produkt leczniczy zawiera organizmy modyfikowane genetycznie. Należy stosować się do miejscowych wytycznych dotyczących bezpieczeństwa biologicznego odnoszących się do takich produktów (patrz punkt 6.6).

Produkt Glybera należy podawać wyłącznie pacjentom, u których zawartość białka LPL wynosi co najmniej 5% normy. Poziom białka LPL należy określić metodą ELISA lub metodami równoważnymi. Zawartość białka LPL należy oznaczyć w próbce krwi pacjenta, względem próbki kontrolnej pobranej od zdrowych ochotników.

Dieta

Zaleca się, aby pacjenci kontynuowali stosowanie standardowej diety nisko tłuszczowej i unikali spożywania

alkoholu.

Pacjenci z cukrzycą

Dostępne dane dotyczące pacjentów z cukrzycą są ograniczone. Cukrzyca często występuje u pacjentów z najcięższymi objawami LPLD. Lekarz powinien starannie rozważyć możliwość leczenia pacjentów z cukrzycą i z LPLD.

Leki immunosupresyjne (patrz punkt 5.2)

Bezpośrednio przed rozpoczęciem stosowania schematu leczenia immunosupresyjnego i przed podaniem produktu Glybera, pacjent musi być zbadany ze względu na objawy jakiegokolwiek czynnej choroby zakaźnej, a w razie obecności takiego zakażenia rozpoczęcie leczenia należy odłożyć do czasu wyzdrowienia pacjenta.

Incydenty zakrzepowo-zatorowe

LPLD wiąże się z występowaniem nadmiernej lepkości i (lub) krzepliwości krwi. Znieczulenie rdzeniowe i wielokrotne wstrzyknięcia domięśniowe mogą dodatkowo zwiększyć ryzyko zdarzeń (zakrzepowo-)zatorowych w trakcie podawania produktu Glybera lub krótko po jego podaniu. Zaleca się indywidualną ocenę profilu ryzyka każdego pacjenta przed podaniem produktu Glybera. Należy przestrzegać odpowiednich lokalnych lub międzynarodowych wytycznych dotyczących profilaktyki (patrz także punkt 4.5).

Dawcy komórek i tkanek

Leczeni pacjenci nie powinni oddawać krwi, narządów, tkanek ani komórek do przeszczepienia. Informacja na ten temat jest też podana w Karcie alarmowej pacjenta dla produktu Glybera.

Zawartość sodu i potasu

Ten produkt leczniczy dostarcza od 47,5 mg sodu na podanie w 27 miejscach wstrzyknięcia do 105,6 mg sodu na podanie w 60 miejscach wstrzyknięcia. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Produkt ten zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na podanie w 27 do 60 miejscach wstrzyknięcia, czyli zasadniczo nie zawiera potasu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji, z wyjątkiem przedklinicznych i klinicznych badań z cyklosporyną i mofetylu mykofenolanem.

Nie wolno stosować leków przeciwplatek ani innych leków przeciwzakrzepowych jednocześnie z produktem Glybera - w czasie jego wstrzykiwania. Zaburzenia parametrów krwawienia należy skorygować przed podawaniem produktu Glybera. Nie wolno stosować leków przeciwplatek ani innych leków przeciwzakrzepowych co najmniej przez tydzień przed wstrzykiwaniem produktu w nogi i co najmniej przez jeden dzień po jego wstrzykiwaniu (patrz punkt 4.3).

Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych jest przeciwwskazane u pacjentek z LPLD (patrz punkt 4.3), gdyż mogą one zaostrzyć chorobę zasadniczą.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać pouczone o konieczności stosowania wiarygodnych mechanicznych środków antykoncepcyjnych, zgodnie z wytycznymi odnoszącymi się do leków immunosupresyjnych, co najmniej przez 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (przez 9 miesięcy po zaprzestaniu stosowania leków immunosupresyjnych).

Z tego względu zalecane jest stosowanie środków antykoncepcyjnych co najmniej przez 12 miesięcy od podania produktu Glybera.

Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych jest przeciwwskazane u pacjentek z LPLD (patrz punkt 4.3), gdyż mogą one zaostrzyć chorobę zasadniczą.

Zaleca się, aby mężczyźni, również mężczyźni po wazektomii, stosowali mechaniczne środki antykoncepcyjne co najmniej przez 12 miesięcy od podania produktu Glybera.

Ciąża

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące ekspozycji na produkt Glybera w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują żadnego szkodliwego wpływu produktu Glybera na przebieg ciąży ani na rozwój zarodka / płodu (patrz punkt 5.3).

Produktu Glybera nie należy podawać kobietom w ciąży, chyba że oczekiwane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt Glybera jest wydzielany z mlekiem matki. Nie należy podawać produktu Glybera kobietom karmiącym piersią przez cały okres karmienia piersią.

Płodność

Brak jest dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu produktu Glybera na płodność. W badaniach na zwierzętach nie oceniano wpływu na płodność samców i samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Glybera wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn; często obserwowano zawroty głowy występujące po podaniu produktu Glybera (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby pacjenci, u których występują zawroty głowy, nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym jest ból w obrębie kończyny występujący u około jednej trzeciej pacjentów. U jednego pacjenta rozpoznano zatorowość płucną 7 tygodni po leczeniu. Biorąc pod uwagę małą populację pacjentów i wielkość kohort, zarejestrowane działania niepożądane i ciężkie działania niepożądane nie tworzą pełnego obrazu charakteru i częstości występowania takich zdarzeń.

Zestawienie działań niepożądanych w tabeli

Wymienione poniżej działania niepożądane podzielone są według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		spadek łaknienia, hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	uczucie pieczenia, zawroty głowy, mrowienie, objawy zapowiadające omdlenie

Zaburzenia oka		lipemia siatkówki
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność wysiłkowa, zatorowość płucna
Zaburzenia żołądka i jelit		bóle brzucha, nudności, zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		żółtak, nieprawidłowy wzrost włosów, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból w obrębie kończyny	zapalenie stawów, uczucie dyskomfortu w kończynie, skurcze mięśni, nadwężenie mięśni, sztywność układu mięśniowo-szkieletowego, bóle mięśni, ból szyi, uczucie ciężkości
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia, hipertermia	dreszcze, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk obwodowy, gorączka
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	siniaki	dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia

Immunogenność

Obserwowano występowanie reakcji immunologicznej pomimo stosowania leków immunosupresyjnych. W badaniach klinicznych produktu Glybera przeciwciała przeciwko kapsydowi wirusa towarzyszącego adenowirusom (ang. *Adeno-associated virus*, AAV) były obecne przed leczeniem u 18 z 27 uczestników; po podaniu produktu Glybera przeciwciała przeciwko AAV pojawiły się lub ich miano się zwiększyło u wszystkich uczestników. Kliniczne znaczenie takiej reakcji przeciwciał jest nieznane (patrz punkt 4.2, podpunkt dotyczący ponownego podawania).

Nie stosowano żadnego testu neutralizacji.

U około połowy uczestników wykryto reakcje limfocytów T przeciwko AAV tylko po podaniu leczenia. U żadnego uczestnika nie wykryto reakcji limfocytów T przeciwko LPL.

Poza jednym przypadkiem gorączki (39,9°C) w badaniu CT-AMT-011-01, która ustąpiła w ciągu jednego dnia, nie wystąpiły żadne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z produktem Glybera lub leczeniem immunosupresyjnym.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach przedklinicznych podanie dawek dziesięciokrotnie większych od dawki zalecanej (1×10^{13} k.g./kg) nie spowodowało żadnych ogólnoustrojowych niekorzystnych objawów podmiotowych i przedmiotowych. W razie przedawkowania zaleca się leczenie objawowe i podtrzymujące według uznania lekarza prowadzącego. W razie omyłkowego podania dwóch wstrzyknięć w to samo miejsce, może wystąpić bardziej nasilona reakcja miejscowa, taka jak zasiniaczenie lub nadwrażliwość. Miejscowy ból lub nadwrażliwość można leczyć, stosując leczenie objawowe, takie jak środki przeciwbólowe o działaniu miejscowym lub ogólnym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki modyfikujące stężenie lipidów, inne leki modyfikujące stężenie lipidów, kod ATC: C10AX10.

Mechanizm działania

Produkt Glybera zawiera wariant LPL^{S447X} ludzkiego genu LPL w wektorze wirusa towarzyszącego adenowirusom (AAV1) serotypu 1, przewidzianym do ukierunkowania na tkankę docelową (mięśnie). Produkt Glybera podaje się jednorazowo w postaci serii wstrzyknieć w mięśnie kończyn dolnych, w których jest wchłaniany przez miocyty. Elementy wektora dobrano w taki sposób, aby promowana była ekspresja LPL^{S447X} dzięki współpracy komórkowego aparatu ekspresji i wytwarzania przez miocyty białkowego produktu transgenicznego LPL^{S447X}, jednocześnie bez możliwości replikacji samego wektora.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Lipaza lipoproteinowa jest kluczowym enzymem „pierwszego kroku” w metabolizmie lipoprotein po spożyciu tłuszczu w posiłku. W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów obserwowano przemijające zmniejszenie stężenia triglicerydów w okresie do 12 tygodni. Ponadto produkt Glybera umożliwia ekspresję białka LPL w mięśniach, do których go podano, co odzwierciedla poprawa metabolizmu chylomikronów (CM) po posiłku, obserwowana w niewielkiej podgrupie pacjentów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu Glybera oceniano w trzech interwencyjnych badaniach klinicznych, w których stosowano AAV1-LPL^{S447X} u pacjentów z LPLD.

Dwa z tych badań klinicznych poprzedzone były prospektywnymi badaniami obserwacyjnymi prowadzonymi w celu oceny stężenia triglicerydów (TG) na czczo oraz przedmiotowych i podmiotowych objawów LPLD u pacjentów utrzymujących dietę niskotłuszczową. Ścisłe przestrzeganie zaleceń dietetycznych dotyczących ograniczenia tłuszczu było trudne.

W badaniach klinicznych produktu Glybera stosowano standardową analizę genetyczną (sekwencjonowanie). W celu potwierdzenia rozpoznania należy zastosować odpowiedni test oznaczony znakiem CE.

Badanie kliniczne CT-AMT-010-01

AAV1-LPL^{S447X} podano 8 pacjentom z LPLD w 12-tygodniowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z eskalacją dawki (od 1×10^{11} k.g. do 3×10^{11} k.g./kg masy ciała domięśniowo). Terapia genowa AAV1-LPL^{S447X} była dobrze tolerowana. Nie wystąpiły żadne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z lekiem i nie zaobserwowano działania toksycznego ograniczającego dawkę. U połowy uczestników zaobserwowano reakcję limfocytów T przeciwko wektorowi. W porównaniu do wartości przed podaniem produktu u wszystkich pacjentów odnotowano przemijające i zmienne zmniejszenie mediany stężenia triglicerydów.

Badanie kliniczne CT-AMT-011-01

Celem tego badania prowadzonego metodą otwartej próby z eskalacją dawki była ocena profilu bezpieczeństwa i zmniejszenia stężenia triglicerydów (TG) na czczo po 12 tygodniach od podania produktu Glybera u 14 pacjentów z LPLD. Wszyscy pacjenci stosowali dietę niskotłuszczową w 12-tygodniowym okresie badania głównego. Pierwszych 2 pacjentów włączonych do badania otrzymało dawkę 3×10^{11} k.g./kg, kolejnych 4 pacjentów dawkę 3×10^{11} k.g./kg oraz schemat leczenia immunosupresyjnego (cyklosporyna i mofetylu mykofenolan doustnie od dnia po podaniu produktu Glybera do 12. tygodnia), a ostatnich 8 pacjentów otrzymało dawkę 1×10^{12} k.g./kg oraz schemat leczenia immunosupresyjnego. Produkt Glybera był dobrze tolerowany. U około połowy pacjentów obserwowano reakcję limfocytów T, bez żadnych następstw klinicznych. Na podstawie danych dotyczących stężenia triglicerydów stwierdzono, że dawka 1×10^{12} k.g./kg wydaje się być optymalna.

Badanie kliniczne CT-AMT-011-02

Jest to prowadzone metodą otwartej próby badanie alipogenu typarwowku, podawanego w stałej dawce 1×10^{12} k.g./kg masy ciała w postaci pojedynczej serii wstrzyknięć domięśniowych. Do badania włączono pięciu kwalifikujących się uczestników i wszyscy uczestnicy otrzymywali alipogenu typarwowek. Uczestnicy otrzymywali także codziennie doustnie cyklosporynę w dawce 3 mg/kg/dobę i mofetylu mykofenolan w dawce 2 g/dobę w okresie od trzech dni przed podaniem alipogenu typarwowku do 12. tygodnia jego stosowania. Trzydzieści minut przed podaniem alipogenu typarwowku podawano jednorazowo w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) metyloprednizolon (1 mg/kg masy ciała).

U jednego pacjenta rozpoznano zatorowość płucną 7 tygodni po leczeniu.

U niektórych pacjentów zaobserwowano przemijające zmniejszenie stężenia triglicerydów w okresie do 12. tygodnia leczenia. Po tym okresie stężenie triglicerydów powróciło do wartości wyjściowych. Widoczną poprawę metabolizmu CM po posiłku wykazano u 5/5 pacjentów do 14. tygodnia oraz u 3/3 pacjentów, których monitorowano do 52. tygodnia.

Wszystkie badania interwencyjne były kontynuowane w długotrwałych badaniach obserwacyjnych. Pacjenci z badania CT-AMT-010-01 byli objęci obserwacją przez okres do 4 lat ($n = 6$) po leczeniu, pacjenci z badania CT-AMT-011-01 przez okres do 2 lat ($n = 13$), a pacjenci z badania CT-AMT-011-02 do 1 roku ($n = 1$).

Biopsje mięśni przeprowadzone pół roku po podaniu produktu, wykazały długotrwałą ekspresję genu LPL i obecność biologicznie czynnego białka LPL.

W okresie obserwacji wynoszącym maksymalnie 3 lata po leczeniu stwierdzono tendencję do zmniejszania się częstości występowania i ciężkości zapalenia trzustki u 12 pacjentów, u których napady zapalenia trzustki wystąpiły w życiu wielokrotnie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Glybera w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu niedoboru lipazy lipoproteinowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Oczekuje się, że produkt Glybera zostanie rozłożony na endogennych szlakach katabolicznych białek i DNA.

Biodystrybucja w badaniach nieklinicznych

Po domięśniowym podaniu produktu Glybera myszom DNA wektora było przemijająco wykrywalne w krwiobiegu. Osiem dni po podaniu produktu duże stężenie sekwencji DNA wektora wykryto w mięśniu, w który wstrzyknięto produkt, oraz w drenujących węzłach chłonnych. Największą liczbę kopii DNA wektora, poza miejscem wstrzyknięcia, wykryto w wątrobie i we krwi. Najmniejszą liczbę kopii zaobserwowano w mózgu, płucach, sercu i grupach mięśni, w które nie wstrzykiwano produktu. W gonadach i narządach rozrodczych kopie DNA wektora występowały w małym stężeniu. Z czasem stężenie pozostałego DNA wektora utrzymywało się na wysokim poziomie w mięśniu, w który wstrzyknięto produkt, i w pachwinowych węzłach chłonnych, natomiast w pozostałych narządach systematycznie się zmniejszało. Stężenie DNA wektora produktu Glybera wykryto w gonadach było oznaczalne, ale mniejsze niż w innych narządach niedocelowych.

U myszy jednocześnie leczenie immunosupresyjne nie miało wpływu na schemat biodystrybucji, zarówno przy małej, jak i dużej dawce. Schemat biodystrybucji był bardzo podobny do występującego u innych badanych

gatunków zwierząt (kotów i królików).

Farmakokinetyka kliniczna i przenikanie

Przenikanie produktu oceniano w badaniach klinicznych w pobranych próbkach śliny, moczu i nasienia. W badaniu CT-AMT-011-02 pobierano dodatkowo próbki stolca. Po podaniu produktu Glybera uczestnikom największe stężenie DNA wektora wykryto w surowicy i ulegało ono zmniejszeniu logarytmicznemu o 1 lub 2 na tydzień.

DNA wektora było wciąż wykrywalne w ślinie w okresie do 12 tygodni, w moczu do 10 tygodni, a w nasieniu do 26 tygodni. Wszyscy pacjenci oprócz dwóch otrzymywali leki immunosupresyjne przez 12 tygodni. Istnieje teoretycznie zagrożenie, że jednoczesne podawanie schematu leczenia immunosupresyjnego wydłuża okres obecności DNA wirusa w surowicy oraz wydłuża jego przenikanie do śliny, moczu i nasienia.

Do 12 miesięcy po podaniu produktu Glybera do tkanki docelowej obserwowano duże stężenie DNA wektora w tkance docelowej - mięśniach nogi, w które wstrzyknięto produkt, nie zaobserwowano tego w mięśniach, do których nie podano produktu.

Farmakokinetyka w specjalnych populacjach, np. u pacjentów w podeszłym wieku, z upośledzeniem czynności nerek, itd.

Produkt Glybera wstrzykuje się bezpośrednio w narząd docelowy, tzn. mięśnie szkieletowe. Nie oczekuje się, aby czynność wątroby czy nerek, polimorfizm cytochromu P450 czy podeszły wiek miały wpływ na skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo stosowania produktu Glybera.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po wstrzyknięciu produkt Glybera był dobrze tolerowany we wszystkich przeprowadzonych badaniach na zwierzętach i nie zaobserwowano znaczących objawów klinicznych. U myszy badanie histopatologiczne mięśnia, w który wstrzyknięto produkt w dawce klinicznej, wykazało miejscowe naciekanie komórek oraz oznaki zwyrodnienia i regeneracji bez martwicy. Działania te były zależne od dawki, ale z czasem ustępowały. Zgodnie z oczekiwaniami u wszystkich zwierząt rozwinęły się przeciwciała przeciwko kapsydowi AAV.

Po podaniu leku myszom na cztery tygodnie przed kryciem nie zaobserwowano żadnego wpływu toksycznego na matki, płody ani na rozwój. U płodów niemożliwe było wykrycie DNA wektora w przypadku podawania produktu samicom lub samcom przed kryciem.

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego. Niemniej jednak w badaniach toksyczności nie zaobserwowano wzrostu guza. Nie ma optymalnego modelu zwierzęcego umożliwiającego analizę działania guzotwórczego, jednakże dostępne dane toksykologiczne nie wskazują na żadne problemy związane z działaniem guzotwórczym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia chlorek dwuwodny
Disodu fosforan bezwodny
Magnezu chlorek sześciowodny
Potasu chlorek
Potasu diwodorofosforan
Sodu chlorek
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy dla fiolek zamrożonych.

Po rozmrożeniu produkt leczniczy musi zostać zużyty natychmiast. Jeżeli po rozmrożeniu fiołki nie zostaną zużyte natychmiast, należy je przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C i chronić przed światłem, maksymalnie przez 8 godzin.

Po rozmrożeniu produktu leczniczego nie należy zamrażać ponownie.

Jeżeli produkt leczniczy nie jest przechowywany w lodówce, można go przechowywać w strzykawkach w temperaturze nie wyższej niż 25°C i chronić przed światłem, maksymalnie przez 8 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiołki należy przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym w temperaturze od -25°C do -15°C. Przechowywać fiołkę w tekturowym pudełku, w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

1 ml roztworu w 2 ml fiołce (szklanej), zamkniętej korkiem do wkłuwania igły z silikonowanej gumy chlorobutyłowej i kapslem typu flip-off.

Każda profilowana zamknięta osłona z przezroczystego tworzywa sztucznego zawiera 2 lub 3 pojedyncze fiołki razem z arkuszem materiału pochłaniającego. Tekturowe pudełko zawiera różną liczbę osłon z fiołkami, w zależności od dawki koniecznej dla konkretnego pacjenta.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja przygotowania do stosowania i usuwania

Należy stosować się do miejscowych wytycznych dotyczących bezpieczeństwa biologicznego odnoszących się do przygotowania do stosowania i usuwania produktów leczniczych, zawierających organizmy modyfikowane genetycznie.

Powierzchnie robocze oraz materiały, które mogły mieć kontakt z produktem Glybera, muszą zostać odkażone odpowiednimi przeciwwirusowymi środkami dezynfekującymi działającymi na wirusy bezotoczkowe (takimi jak podchloryn sodu lub i środki uwalniające chlor) co najmniej przez 10 minut.

Przygotowywanie produktu Glybera do podania

Po wyliczeniu dawki produktu Glybera, jaka ma być podana (patrz punkt 4.2), wyjąć z zamrażarki odpowiednią liczbę fiołek do jednorazowego użytku i pozostawić do rozmrożenia w temperaturze pokojowej (od 15°C do 25°C) na około 30-45 minut przed napełnieniem strzykawek.

Po rozmrożeniu należy odwrócić delikatnie każdą fiołkę dwa razy, aby zapewnić równomierne wymieszanie jej zawartości. Obejrzeć każdą fiołkę, czy nie zawiera cząstek stałych i nie jest zabarwiona. Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny roztwór nie może zawierać żadnych cząstek stałych. Należy stosować wyłącznie fiołki zawierający przezroczysty, bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek stałych. Jeżeli fiołka wykazuje oznaki uszkodzenia, nie należy przygotowywać strzykawek do wstrzyknięcia i zabieg wstrzykiwania należy odłożyć na inny termin. Należy natychmiast poinformować o tym podmiot odpowiedzialny.

Produkt Glybera dostarczany jest w opakowaniach przeznaczonych dla konkretnego pacjenta, w związku z czym opakowanie takie zawiera określoną liczbę fiolek wyliczoną dokładnie na podstawie masy ciała danego pacjenta.

Należy napęłnić obliczoną liczbę strzykawek roztworem z rozmrożonych fiolek; fiołki powinny być odpowiednio oznaczone i umieszczone w pojemniku chroniącym przed światłem nadającym się do przeniesienia do pomieszczenia, w którym pacjent otrzyma serię wstrzyknień domięśniowych.

Aby uniknąć wstrzyknięcia jakichkolwiek cząstek stałych pochodzących z korka z uwagi na dwukrotne pobieranie produktu z jednej fiołki, należy użyć jednej igły do pobierania z fiołki (pozostawionej w korku) i dwóch osobnych igieł do wstrzykiwania produktu ze strzykawek 0,5 ml.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej substancji czynnej

Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT) B.V
Meibergdreef 45 and 61
1105 BA Amsterdam
Holandia

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT) B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Amsterdam
Holandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych oraz planie monitorowania skuteczności, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) należy przedstawiać co pół roku do czasu innego uzgodnienia z CHMP.

- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Podmiot odpowiedzialny ustanowi rejestr chorób w celu zbierania informacji na temat epidemiologii choroby, parametrów demograficznych, wyników dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu u pacjentów chorych na rodzinny niedobór lipazy lipoproteinowej (LPLD) leczonych produktem Glybera. Szczegóły dotyczące działania rejestru zostaną uzgodnione z kompetentnymi władzami krajowymi w każdym państwie członkowskim.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem Glybera powinni zostać włączeni do rejestru. Ponadto pacjenci, którzy otrzymali produkt Glybera w badaniu klinicznym, powinni zostać włączeni do rejestru pod koniec badania. Należy zachęcać lekarzy, aby także włączali pacjentów z rodzinnym LPLD, którzy nie są leczeni produktem Glybera.

Podmiot odpowiedzialny uzgodni szczegóły programu ograniczonego dostępu z kompetentnymi władzami krajowymi i musi wdrożyć taki program na skalę kraju przed wprowadzeniem leku. Produkt Glybera będzie dostarczany tylko wtedy, gdy lekarze zaangażowani w leczenie pacjenta otrzymali pakiet edukacyjny oraz gdy osoba przepisująca lek potwierdza, że pacjent wyraża zgodę na włączenie do rejestru.

Pakiet edukacyjny dla lekarzy musi zostać uzgodniony z kompetentnymi władzami krajowymi przed jego dystrybucją i obejmować następujące elementy:

- Informację o produkcie (charakterystykę produktu leczniczego, ulotkę dla pacjenta i kartę alarmową pacjenta)
- Materiały edukacyjne dla lekarzy
- Materiały edukacyjne dla pacjentów
- Dzienniczek zdarzeń pacjenta

1) Materiały edukacyjne dla farmaceutów zawierające następujące kluczowe elementy związane z bezpieczeństwem:

- Szczegółowe wytyczne dotyczące odbioru i przechowywania produktu, procedury przygotowania do stosowania i utylizacji produktu Glybera
- Wskazówki, aby dopilnować, żeby pacjenci otrzymają kartę alarmową pacjenta dołączonej do pakietu.

2) Materiały edukacyjne dla lekarzy i innych pracowników służby zdrowia zaangażowanych w leczenie pacjentów produktem Glybera zawierające następujące kluczowe elementy związane z bezpieczeństwem stosowania produktu:

- Wytyczne dotyczące bezpiecznego przygotowania do stosowania, podawania i utylizacji produktu Glybera
- Wskazówki dotyczące wyboru pacjentów odpowiednich do leczenia produktem Glybera, co obejmuje:
 - o konieczność przeprowadzenia badania genetycznego przed rozpoczęciem leczenia w celu rozpoznania pacjentów kwalifikujących się do leczenia
 - o pacjenci nie powinni stosować leków przeciwkrzepowych ani innych leków przeciwzakrzepowych w czasie wstrzykiwania
 - o konieczność wykluczenia infekcji przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego
 - o obowiązek włączenia wszystkich pacjentów do długookresowego programu obserwacyjnego
- Konieczność stosowania znieczulenia regionalnego lub rdzeniowego
- Wskazówki dotyczące konieczności podania leków immunosupresyjnych przed leczeniem i po leczeniu
- Wskazówki dotyczące konieczności pomiaru odpowiedzi układu immunologicznego w okresie wyjściowym oraz po 6 i 12 miesiącach leczenia
- Wskazówki dotyczące profilaktyki zagrożeń związanych z domięśniowymi wstrzyknięciami produktu Glybera, co obejmuje konieczność podawania wstrzyknięć pod kontrolą USG lub elektrofizjologiczną
- Szczegółowe instrukcje na temat dawki, liczby i lokalizacji wstrzyknięć
- Wskazówki dotyczące opieki nad pacjentem po podaniu leku, w tym monitorowanie gorączki
- Informacje dotyczące stosowania produktu Glybera i zapobiegania ciąży.

- Konieczność zapewnienia materiałów edukacyjnych pacjentom i uzyskania ich świadomej zgody na włączenie do rejestru przed podaniem leczenia
- Konieczność przekazania pacjentom informacji na temat:
 - o konieczności stosowania i czasu stosowania mechanicznych środków antykoncepcyjnych
 - o braku możliwości oddawania narządów, krwi lub komórek
 - o konieczności kontynuowania diety niskotłuszczowej i unikania spożywania alkoholu
 - o konieczności ciągłego noszenia przy sobie karty alarmowej pacjenta dołączonej do każdego opakowania
 - o stosowania dzienniczka zdarzeń
- Szczegóły na temat rejestru chorób:
 - o włączenie do rejestru jest obowiązkowe dla pacjentów leczonych produktem Glybera
 - o pacjenci, którzy otrzymali produkt Glybera w badaniu klinicznym, powinni zostać włączeni do rejestru pod koniec badania
 - o o ile możliwe, pacjenci z rodzinną LPLD, którzy nie są leczeni produktem Glybera, powinni zostać włączeni do rejestru
 - o konieczność uzyskania świadomej zgody pacjenta przed rozpoczęciem leczenia
 - o sposób włączania pacjentów do rejestru – w tym nieleczonych produktem Glybera

3) Materiały edukacyjne dla pacjentów leczonych produktem Glybera zawierające następujące kluczowe elementy związane z bezpieczeństwem:

- Informacje na temat procedury leczenia produktem Glybera
- Informacje na temat objawów przedmiotowych i podmiotowych, które należy monitorować po leczeniu, obejmujące:
 - o informacje na temat objawów przedmiotowych i podmiotowych dotyczących zmniejszenia i (lub) utraty skuteczności
 - o prowadzenie dzienniczka zdarzeń oraz jakie zdarzenia należy zapisywać
- Informacje na temat konieczności długotrwałej obserwacji działania produktu Glybera, co obejmuje rejestr
- Informacje na temat konieczności zapobiegania ciąży
- Porady na temat konieczności stosowania i czasu stosowania mechanicznych środków antykoncepcyjnych
- Brak możliwości oddawania narządów, krwi lub komórek
- Porady na temat konieczności kontynuowania diety niskotłuszczowej i unikania spożywania alkoholu
- Konieczność ciągłego noszenia przy sobie karty alarmowej pacjenta dołączonej do każdego opakowania

Podmiot odpowiedzialny dostarczy także w każdym opakowaniu produktu kartę alarmową pacjenta, której treść przedstawiono w Aneksie III.

Ponadto ze względu na potencjalne reakcje układu immunologicznego przeciwko komórkowemu DNA, białku SF+ lub połączonemu białku SF+/bakulowirusa, resztkowym genom Rep i Cap oraz zanieczyszczeniom rcAAV obecnym w produkcie Glybera podmiot odpowiedzialny powinien zwiększyć czułość oznaczeń tych zanieczyszczeń. Walidację oznaczeń uwalniania komórkowego DNA, białka SF+ lub połączonego białka SF+/bakulowirusa, resztkowych genów Rep i Cap oraz rcAAV należy zakończyć, a specyfikację produktu leczniczego zaktualizować odpowiednio do dnia 31.12.2012.

- SZCZEGÓŁOWE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust.8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

Opis	Termin
Podmiot odpowiedzialny ustanowi długotrwały program nadzoru i (lub) rejestr chorób w celu zbierania informacji na temat epidemiologii choroby, parametrów demograficznych, wyników dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu u pacjentów leczonych produktem Glybera. Rejestr należy prowadzić według uzgodnionego protokołu. Obserwację pacjentów włączonych do badań klinicznych (CT-AMT-010-10, CT-AMT 011-01, CT-AMT 011-02) należy kontynuować w ramach rejestru LPLD. Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali produkt Glybera, powinni zostać włączeni do rejestru, a dane należy zbierać regularnie w celu poszerzenia bazy danych: 1) dane dotyczące skuteczności jak np. markery biochemiczne w ramach badań rutynowych oraz częstość występowania i stopień ciężkości zapalenia trzustki oraz 2) dotyczące bezpieczeństwa, w tym ocena immunogenności względem produktu Glybera i LPL. 3) Należy także zapisywać dane dotyczące dzienniczka i jakości życia. Rozpoznanie LPLD musi być potwierdzone przez test genetyczny. W przypadku każdego pacjenta leczonego produktem, zaleca się obserwację przez 15 lat.	Przed wprowadzenie m produktu do każdego kraju Protokół należy przedłożyć niezwłocznie po decyzji KE PSUR / ponowna ocena co roku
Ocena metabolizmu chylomikronów po posiłku u przynajmniej 12 pacjentów przed leczeniem i 12 miesięcy po leczeniu produktem Glybera dodatkowo do pacjentów włączonych do badania AMT.011.02; oraz ośmiu zdrowych uczestników w drugiej kohorcie. Ocena odpowiedzi układu immunologicznego w okresie wyjściowym, po 6 i 12 miesiącach u przynajmniej 12 nowo leczonych pacjentów. Badanie należy prowadzić według uzgodnionego protokołu. Badanie należy rozpocząć w lipcu 2013 roku i włączać do niego przynajmniej 4 pacjentów rocznie. Wyniki z badania należy oceniać co roku. Należy także wykonać ponowną ocenę odpowiedzi układu immunologicznego u wszystkich pacjentów włączonych do badania CT-AMT-011-01 za pomocą zwalidowanej metody do oznaczania. Należy określić metodę oznaczania stosowaną w badaniu.	grudzień 2017 r. Protokół należy przedłożyć niezwłocznie po decyzji KE lipiec 2013 r. PSUR / ponowna ocena co roku

- **ZOBOWIĄZANIE DO WYKONANIA CZYNNOŚCI PO WPROWADZENIU DO OBROTU**

Podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

Opis	Termin
W celu poprawienia profilu bezpieczeństwa wirusowego produktu należy wprowadzić i poddać walidacji dodatkowy etap produkcji, aby zagwarantować, że w trakcie tego procesu można zinaktywować lub przynajmniej usunąć maksymalną ilość bakulowirusa stosowanego w produkcji. W idealnej sytuacji możliwość inaktywacji lub eliminacji na tym dodatkowym etapie powinna przewyższać maksymalne obciążenie bakulowirusem.	31.12.2013
W celu ukończenia walidacji oznaczenia pozostałości zakaźnego bakulowirusa (800 dołków) wartość LOD należy potwierdzić doświadczalnie. Ponadto przedstawioną ocenę ryzyka należy zaktualizować, uwzględniając doświadczalnie potwierdzoną wartość LOD.	31.12.2012

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Glybera 3 x 10¹² kopii genomu/ml roztwór do wstrzykiwań
Alipogenu typarwówek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda fiolka zawiera 1 ml możliwego do pobrania roztworu alipogenu typarwówki, zawierającego 3 x 10¹² kopii genomu (k.g.)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Wapnia chlorek
Magnezu chlorek
Potasu chlorek
Potasu diwodorofosforan
Sodu chlorek
Disodu fosforan
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

Należy zapoznać się z treścią ulotki, aby uzyskać więcej informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
Opakowanie przeznaczone dla konkretnego pacjenta, zawierające liczbę fiolek wystarczającą do podania produktu każdemu pacjentowi
Dołączony jest także arkusz materiału pochłaniającego.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie domięśniowe.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Okres ważności po pierwszym otwarciu fiolki, produktu przechowywanego w strzykawkach: 8 godzin (w dozwolonych warunkach)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Fiolki należy przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym w temperaturze od -25°C do -15°C. Przechowywać fiolkę w tekturowym pudełku, w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten produkt leczniczy zawiera organizmy modyfikowane genetycznie.
Niezużyty produkt należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi organizmów modyfikowanych genetycznie.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA NA ZAMKNIĘTEJ OSŁONIE Z PRZEZROCZYSTEGO TWORZYWA SZTUCZNEGO (opakowanie zawierające 2 fiołki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glybera 3 x 10¹² kopii genomu/ml roztwór do wstrzykiwań
Alipogenu typarwówek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

uniQure biopharma B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie domięśniowe

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Przechowywać w stanie zamrożonym w temperaturze od -25°C do -15°C.

Ten produkt zawiera organizmy modyfikowane genetycznie.

Wielkość opakowania: 2 fiołki

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA NA ZAMKNIĘTEJ OSŁONIE Z PRZEZROCZYSTEGO TWORZYWA SZTUCZNEGO (opakowanie zawierające 3 fiołki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glybera 3 x 10¹² kopii genomu/ml roztwór do wstrzykiwań
Alipogenu typarwówek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

uniQure biopharma B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie domięśniowe

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Przechowywać w stanie zamrożonym w temperaturze od -25°C do -15°C.

Ten produkt zawiera organizmy modyfikowane genetycznie.

Wielkość opakowania: 3 fiołki

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Glybera 3 x 10¹² kopii genomu/ml roztwór do wstrzykiwań
Alipogenu typarwówek
Podanie domięśniowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

Przechowywać w stanie zamrożonym w temperaturze od -25°C do -15°C.

Ten produkt zawiera GMO.

Karta alarmowa pacjenta

Informacje z przodu:

Glybera

Karta alarmowa pacjenta

Indywidualny numer serii:

Data leczenia:

Imię i nazwisko lekarza:

Nr telefonu lekarza:

Numer kodu pacjenta:

Wytwórca produktu i podmiot odpowiedzialny
Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT) B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Amsterdam
Holandia

Informacja na odwrocie:

Informacja dla pacjentów: Tę kartę należy nosić przy sobie przez cały czas! Należy przedstawiać tę kartę pracownikom służby zdrowia (lekarzom, pielęgniarkom) w razie konsultacji lub hospitalizacji!

Informacja dla pracowników służby zdrowia: Właścicielowi tej karty podano lek Glybera, produkt do terapii genowej rodzinnego niedoboru lipazy lipoproteinowej, zawierający organizmy modyfikowane genetycznie. Produkt Glybera jest dopuszczony do stosowania tylko jako jednorazowe leczenie i nie należy go podawać ponownie. W czasie zgłaszania możliwych zdarzeń niepożądanych proszę podać indywidualny numer serii podany z przodu tej karty. Właściciel karty nie może oddawać krwi, narządów lub tkanek i powinien stosować mechaniczne środki antykoncepcyjne przynajmniej przez 12 miesięcy od podania produktu Glybera.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Glybera 3 x 10¹² kopii genomu/ml, roztwór do wstrzykiwań Alipogenu typarwówek

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- Pacjent otrzymał kartę pacjenta od lekarza. Należy ją uważnie przeczytać i postępować zgodnie z podanymi instrukcjami.
- Należy przedstawiać tę kartę pracownikom służby zdrowia (lekarzom, pielęgniarkom) w razie konsultacji lub hospitalizacji

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Glybera i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Glybera
3. Jak stosować lek Glybera
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Glybera
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Glybera i w jakim celu się go stosuje

Lek Glybera zawiera alipogenu typarwówek, produkt do terapii genowej, którego działanie polega na dostarczaniu organizmowi genu, w celu skorygowania niedoboru genetycznego. Należy on do grupy leków, zwanych lekami modyfikującymi stężenie lipidów.

Lek Glybera jest stosowany w leczeniu specyficznej dziedzicznej choroby, nazywanej „niedoborem lipazy lipoproteinowej (ang. *Lipoprotein lipase deficiency*, LPLD)”.

Lipaza lipoproteinowa (LPL) jest normalnie występującą w organizmie substancją (enzymem), kontrolującą stężenie niektórych tłuszczów we krwi. W niedoborze lipazy lipoproteinowej, brakuje tego enzymu z powodu defektu genetycznego. U pacjentów z tą chorobą dochodzi do bardzo dużego stężenia tłuszczu we krwi (hiperchylomikronemia).

Lek Glybera jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rodzinnego niedoboru lipazy lipoproteinowej (LPLD), cierpiących z powodu ciężkich lub licznych napadów zapalenia trzustki, pomimo stosowania diety z ograniczeniem tłuszczu. Rozpoznanie LPLD musi być potwierdzone przez test genetyczny. Lek Glybera zostanie podany wyłącznie pacjentom z wykrywalnym stężeniem białka LPL we krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Glybera

Kiedy nie stosować leku Glybera

jeśli pacjent ma uczulenie na alipogenu typarwówek lub którykolwiek z pozostałych składników leku Glybera (wymienione w punkcie 6 „Inne informacje”),

- jeśli układ immunologiczny pacjenta nie pracuje prawidłowo,
- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawienia lub choroba mięśni,

- jeśli pacjent przyjmuje doustne środki antykoncepcyjne.

Jeśli dowolny z powyższych punktów dotyczy pacjenta, lub w razie wątpliwości co do tej kwestii, przed zastosowaniem leku Glybera należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Ważne jest, aby dokładnie zrozumieć korzyści i zagrożenia związane z leczeniem, omawiając ten temat ze swoim lekarzem.
- Ważne jest, aby pacjent poinformował lekarza, jeżeli występuje u niego jakiekolwiek czynne zakażenie, zanim przyjmie leki osłabiające układ odpornościowy (immunosupresyjne) i przed przyjęciem leku Glybera. Patrz również punkt 3 „Jak stosować lek Glybera”.
- Lek Glybera jest produktem do terapii genowej. Zawiera organizmy modyfikowane genetycznie. Po podaniu leku Glybera pacjent nie może oddawać krwi, narządów, tkanek czy komórek do przeszczepienia, aby uniknąć przekazania innym pacjentom komórek zawierających ten lek.
- Należy powiadomić lekarza, jeśli pacjent jest chory na cukrzycę.
- Pacjent powinien kontynuować stosowanie diety niskotłuszczowej i bezalkoholowej. Zaleca się, aby pacjenci z rozpoznaniem niedoborem lipazy lipoproteinowej dbali o właściwą dietę zarówno przed leczeniem lekiem Glybera, jak i po leczeniu; należy ograniczyć spożycie „normalnych tłuszczów w diecie” i nie pić alkoholu.

Dodatkowe testy monitorujące

Niewielkie ilości krwi zostaną pobrane przed leczeniem, po 6 miesiącach i 12 miesiącach po leczeniu, w celu pomiaru odpowiedzi układu immunologicznego (odpornościowego) organizmu na leczenie lekiem Glybera.

Dzieci i młodzież

Lek Glybera nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.

Inne leki i lek Glybera

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które wydawane są bez recepty. W szczególności należy poinformować lekarza, jeżeli pacjent przyjmuje jakikolwiek z poniższych typów leków **przed** przyjęciem leku Glybera:

- Lek wpływający na krzepnięcie krwi, np. kwas acetylosalicylowy (aspiryna), substancja występująca w wielu lekach stosowanych w celu złagodzenia bólu lub zmniejszenia gorączki, jak również leki stosowane w profilaktyce powstawania zakrzepów krwi, np. leki przeciwzakrzepowe, jak warfaryna, heparyna. Leków takich nie należy przyjmować przez co najmniej tydzień przed wstrzyknięciem leku w nogi i co najmniej przez jeden dzień po wstrzyknięciu. Przyjmowanie takich leków przed przyjęciem leku Glybera lub w tym samym czasie co jest on przyjmowany, może spowodować niepotrzebne zasinienie lub krwawienie z miejsc wstrzyknięcia.
- Doustne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 2, „Kiedy nie stosować leku Glybera”).

Lek Glybera z alkoholem

Zaleca się, aby pacjenci z rozpoznaniem niedoborem lipazy lipoproteinowej dbali o właściwą dietę zarówno przed leczeniem, jak i po leczeniu lekiem Glybera; nie należy spożywać alkoholu.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Lek Glybera zwykle nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży. Informacje na temat bezpieczeństwa stosowania leku Glybera u kobiet w ciąży są bardzo ograniczone.

- Ważne jest, aby pacjentka poinformowała lekarza, jeżeli jest w ciąży, uważa, że może być w ciąży lub planuje zajście w ciążę. Lekarz rozważy korzyści z podania leku Glybera w odniesieniu do zagrożenia, jakie lek ten może stanowić dla nienarodzonego dziecka.

- Należy stosować odpowiednie mechaniczne środki antykoncepcyjne, np. prezerwatywy, aby uniknąć zajścia w ciążę podczas leczenia i co najmniej przez 12 miesięcy od jego zakończenia. Nie należy przyjmować doustnych środków antykoncepcyjnych, ponieważ mogą zaostrzyć występującą chorobę; Należy stosować prezerwatywy, aby jak najmniej leku Glybera uległo przeniesieniu z osoby przyjmującej lek na partnera i (lub) partnerkę.
- Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia lekiem Glybera, należy poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Nie wiadomo, czy lek Glybera przenika do mleka matki. Nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia lekiem Glybera.

Pacjenci muszą stosować prezerwatywy co najmniej przez 12 miesięcy od wstrzyknięcia leku Glybera. Stosowanie prezerwatyw zmniejszy ilość leku Glybera, jaka może być przeniesiona do organizmu kobiety.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po podaniu leku Glybera często obserwowano zawroty głowy. Należy to uwzględnić w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Należy porozmawiać o tym ze swoim lekarzem.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Glybera

Lek Glybera zawiera sód i potas. Ilość sodu i potasu, którą przyjmie pacjent zależy od liczby wstrzyknięć, koniecznych dla danego pacjenta; lekarz wyliczy liczbę wstrzyknięć na podstawie masy ciała pacjenta.

Należy wziąć to pod uwagę, jeżeli pacjent stosuje dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Lek ten zawiera także potas, mniej niż 1 mmol (39 mg) na podanie w 27 miejscach wstrzyknięcia do 60 miejsc wstrzyknięcia, czyli praktycznie nie zawiera potasu.

3. Jak stosować lek Glybera

Leczenie lekiem Glybera nadzoruje lekarz specjalizujący się w leczeniu pacjentów z tą chorobą, a sam lek będzie podawany przez odpowiednio wykwalifikowanego i przeszkolonego lekarza lub pielęgniarkę.

Lek Glybera będzie podawany w jednorazowej sesji w szpitalu. W tym czasie pacjent otrzyma serię wstrzyknięć (od 27 do 60 wstrzyknięć) do mięśni ud i podudzi obu nóg. Konieczna dawka zostanie wyliczona przez lekarza na podstawie masy ciała pacjenta.

Z uwagi na dużą liczbę pojedynczych wstrzyknięć, jakie pacjent otrzyma podczas sesji podawania leku Glybera, przed podaniem leku Glybera pacjent otrzyma znieczulenie regionalne w kręgosłup (które spowoduje tylko zdrętwienie nóg) lub bardziej ograniczone znieczulenie. Lekarz prowadzący badanie omówi z pacjentem rodzaj i metodę podania znieczulenia.

Po podaniu leku Glybera pacjent może dostrzec, że nogi mają żółty kolor; może to nastąpić w przypadku użycia jodyny do oczyszczenia (dezynfekcji) nóg przed podaniem leku. Zabarwienie to zniknie w krótkim czasie. Pacjent będzie musiał pozostać w szpitalu przez kilka godzin lub przez noc, aby upewnić się, że nie występują u niego żadne działania niepożądane zastosowanego leku czy środka znieczulającego.

Lek Glybera należy podawać tylko w czasie jednej sesji terapeutycznej. Nie zaleca się ponownego podawania leku Glybera po zakończeniu tej pierwszej sesji terapeutycznej.

Ważne jest, aby przy pierwszym podaniu leku Glybera nie doszło do uaktywnienia układu odpornościowego (obronnego) pacjenta. Aby tego uniknąć, lekarz prowadzący zaordynuje pacjentowi leczenie hamujące układ odpornościowy (tzw. leki immunosupresyjne) na okres od 3 dni przed podaniem leku Glybera do 12 tygodni po podaniu. Przykładem takich leków immunosupresyjnych jest cyklosporyna, mofetylu mykofenolan. Ponadto, pół godziny przed podaniem leku Glybera może być podany metyloprednizolon. Ważne jest, aby przyjmować te leki

dokładnie według zaleceń. Nie należy przerywać stosowania tych leków bez porozmawiania o tym z lekarzem prowadzącym.

Pacjent powinien zwrócić się do lekarza prowadzącego, w celu uzyskania dalszych informacji o tym, jaki konkretnie lek immunosupresyjny będzie otrzymywać.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Glybera

Ponieważ lek ten jest podawany przez lekarza, dlatego jest mało prawdopodobne, aby pacjent otrzymał zbyt dużą dawkę leku. W razie omyłkowego wstrzyknięcia dwóch dawek w to samo miejsce, może wystąpić bardziej nasilona reakcja miejscowa, taka jak zasinienie lub nadwrażliwość. W takim przypadku lekarz zastosuje odpowiednie leczenie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek Glybera może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10):

- ból nogi/nóg (ból kończyny)
- wzrost temperatury ciała
- zmęczenie (znużenie)
- ból głowy
- siniaki w mięśniach ud i podudzi spowodowane wstrzyknięciami. Będą widoczne tylko przez krótki czas.

Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 pacjenta na 10):

- kremowy kolor naczyń krwionośnych wyścielających siatkówkę oka, co lekarz może wykryć przy badaniu
- bóle brzucha
- nudności
- zaparcia
- dreszcze
- uczucie dyskomfortu w nodze
- bóle stawów obejmujące co najmniej 5 stawów
- trudności z oddychaniem, ból w klatce piersiowej podczas oddechu i kołatanie serca, które mogą być spowodowane niedrożnością głównej tętnicy w płucu
- bóle pleców
- uczucie pieczenia
- wysokie ciśnienie krwi
- odkładanie się żółtawych, bogatych w cholesterol złogów w ścięgnach i innych częściach ciała (co lekarz może wykryć przy badaniu)
- ból szyi
- uczucie ciężkości
- uczucie mrowienia na skórze lub pod skórą
- nieprawidłowy stolec
- zatrzymanie wody w organizmie
- zmniejszenie apetytu
- zawroty głowy
- duszność przy wysiłku

- sztywność mięśni lub całego ciała
- zaczerwienie, obrzęk i ból wnętrza dłoni i (lub) podeszew stóp
- wysypka
- skurcze mięśni
- uczucie oszołomienia, osłabienie mięśni i uczucie nadchodzącego omdlenia
- wzrost włosów.

Działania niepożądane leków immunosupresyjnych

Oprócz leku Glybera pacjent otrzyma inne leki zwane lekami immunosupresyjnymi (patrz punkt 3 „Jak stosować lek Glybera”). Ważne jest, aby pacjent zapytał lekarza [prowadzącego](#) o działania niepożądane tych leków. Lekarz [prowadzący](#) powinien przekazać pacjentowi ulotkę dla pacjenta (podobną do tej ulotki) dla leków immunosupresyjnych, które pacjent będzie otrzymywał. Nie należy przerywać stosowania tych leków bez porozmawiania o tym z lekarzem [prowadzącym](#).

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Glybera

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Fiolki należy przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym w temperaturze od -25°C do -15°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po rozmrożeniu produkt leczniczy musi zostać zużyty natychmiast. Jeżeli po rozmrożeniu fiolek nie zostaną zużyte natychmiast, należy je przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C i chronić przed światłem, maksymalnie przez 8 godzin.

Jeżeli produkt leczniczy nie jest przechowywany w lodówce, można go przechowywać w strzykawkach w temperaturze nie wyższej niż 25°C i chronić przed światłem, maksymalnie przez 8 godzin.

Lek ten zawiera organizmy modyfikowane genetycznie i musi być usuwany zgodnie z miejscowymi wytycznymi odnoszącymi się do takich leków.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Glybera

Substancją czynną leku jest alipogenu typarwówek.

Każda fiołka zawiera 1 ml roztworu alipogenu typarwowku, zawierającego 3×10^{12} kopii genomu (k.g.).

Każde opakowanie przeznaczone dla konkretnego pacjenta zawiera wystarczającą liczbę fiolek, aby zapewnić każdemu pacjentowi dawkę 1×10^{12} k.g./kg masy ciała.

Pozostałe składniki to: wapnia chlorek, disodu fosforan, magnezu chlorek, potasu chlorek, potasu diwodorofosforan, sodu chlorek, sacharoza i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Glybera i co zawiera opakowanie

Lek Glybera to bezbarwny, przezroczysty lub lekko opalizujący roztwór do wstrzykiwań, dostarczany w przezroczystej szklanej fiołce zamkniętej korkiem do wkluwania igły z silikonowanej gumy i kapsłem typu flip-

off.

Każda profilowana zamknięta osłona z przezroczystego tworzywa sztucznego zawiera 2 lub 3 pojedyncze fiolki razem z arkuszem materiału pochłaniającego. Opakowanie przeznaczone dla konkretnego pacjenta zawiera różną liczbę osłon z fiolkami, w zależności od masy ciała danego pacjenta.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT) B.V., Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.

Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i, w razie konieczności, treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

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

Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Produkt Glybera musi być przepisywany przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z LPLD i podawaniu terapii genowej, i podawany pod jego nadzorem po dokładnym omówieniu z pacjentem. Podczas podawania produktu Glybera zawsze musi być łatwo dostępne odpowiednie leczenie i możliwość monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu leku.

Dawkowanie

Maksymalna dawka całkowita produktu Glybera na podanie wynosi 1×10^{12} kopii genomu (k.g.)/kg masy ciała.

Produkt Glybera jest dopuszczony tylko do jednorazowego leczenia. Brak jest danych na temat ponownego podania produktu Glybera, dlatego nie należy go podawać ponownie.

Produkt Glybera podaje się w jednorazowej serii wstrzyknięć domięśniowych w nogi. Zalecana dawka na jedno miejsce wstrzyknięcia wynosi $1,5 \times 10^{12}$ k.g. lub 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań. Zaleca się użycie strzykawki 0,5 ml na każde miejsce wstrzyknięcia. Należy unikać wstrzykiwania w jedno miejsce więcej niż 0,5 ml produktu.

Leczenie należy monitorować, mierząc przeciwciała neutralizujące i odpowiedź limfocytów T na AAV1 i LPL^{S447X} w okresie wyjściowym, a także po 6 i 12 miesiącach po leczeniu.

Produkt Glybera należy stosować wyłącznie po potwierdzeniu rozpoznania LPLD przez odpowiedni test genetyczny.

Aby wyliczyć liczbę fiolek, należy określić masę ciała pacjenta w kg z dokładnością do kilograma. Masę ciała pacjenta należy podzielić przez 3 i wynik zaokrąglić do następnej większej liczby całkowitej. Jest to liczba fiolek, które należy podać.

Aby wyliczyć liczbę potrzebnych miejsc wstrzyknięcia i liczbę strzykawek, należy określić masę ciała pacjenta w kg z dokładnością do najbliższej liczby całkowitej. Masę ciała pacjenta należy podzielić przez 3, nie zaokrąglić i pomnożyć wynik przez 2, następnie zaokrąglić do najbliższej większej liczby całkowitej. Ostateczny wynik jest liczbą miejsc wstrzyknięcia i liczbą potrzebnych strzykawek 0,5 ml.

Przykłady typowych schematów dawkowania na podstawie masy ciała pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej:

Masa ciała (kg)	Liczba fiolek (1 ml)	Liczba strzykawek 0,5 ml	Liczba miejsc
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

Przez trzy dni przed podaniem i 12 tygodni po podaniu produktu Glybera, należy zastosować schemat leczenia immunosupresyjnego: zaleca się cyklosporynę (3 mg/kg/dobę) oraz mofetylu mykofenolan (2 x 1 g/dobę). Ponadto na pół godziny przed wstrzyknięciem produktu Glybera należy podać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) metyloprednizolon w dawce 1 mg/kg (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Glybera u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie w stosowaniu produktu Glybera u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone. Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu Glybera u pacjentów w podeszłym wieku. Może wystąpić konieczność modyfikacji dawki leku immunosupresyjnego.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Doświadczenie w stosowaniu produktu Glybera u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby jest ograniczone.

Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu Glybera.

Sposób podawania

W serii wstrzyknięć domięśniowych pacjent otrzyma wiele wstrzyknięć po 0,5 ml roztworu (1 wstrzyknięcie na strzykawkę) rozłożonych na mięśnie ud i podudzi obu nóg, w warunkach jałowych, np. po użyciu jodyny.

Z uwagi na konieczność wielu wstrzyknięć, zaleca się zastosowanie znieczulenia rdzeniowego lub regionalnego przed domięśniowym podaniem produktu. W razie przeciwwskazań do takiego postępowania, zaleca się zamiast tego zastosowanie głębokiej sedacji.

W żadnych okolicznościach produktu Glybera nie należy podawać donaczyniowo (patrz punkt 4.4).

Aby zapewnić wstrzyknięcie domięśniowe, zaleca się dokonywanie wstrzyknięć pod kontrolą USG lub elektrofizjologiczną.

Instrukcje przygotowania do stosowania i usuwania

Należy stosować się do miejscowych wytycznych dotyczących bezpieczeństwa biologicznego odnoszących się do przygotowania do stosowania i usuwania produktów leczniczych zawierających organizmy modyfikowane genetycznie.

Powierzchnie robocze oraz materiały, które mogły mieć kontakt z produktem Glybera, muszą zostać odkażone odpowiednimi przeciwwirusowymi środkami dezynfekującymi działającymi na wirusy bezotoczkowe (takimi jak podchloryn sodu lub czy środki uwalniające chlor) co najmniej przez 10 minut.

Przygotowywanie produktu Glybera do podania

Po wyliczeniu dawki produktu Glybera, jaka ma być podana (patrz punkt dotyczący dawkowania), wyjąć z zamrażarki odpowiednią liczbę fiolek do jednorazowego użytku i pozostawić do rozmrożenia w temperaturze pokojowej (od 15°C do 25°C) na około 30-45 minut przed napełnieniem strzykawek.

Po rozmrożeniu należy odwrócić delikatnie każdą fiolkę dwa razy, aby zapewnić równomierne wymieszanie jej zawartości. Obejrzeć każdą fiolkę, czy nie zawiera cząstek stałych i nie jest zabarwiona. Przezroczysty do lekko opalizującego bezbarwny roztwór nie może zawierać żadnych cząstek stałych. Należy stosować wyłącznie fiolki zawierający przezroczysty, bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek stałych. Jeżeli fiolka wykazuje oznaki uszkodzenia, nie należy przygotowywać strzykawek do wstrzyknięcia i należy odłożyć zabieg wstrzykiwania na inny termin. Należy natychmiast poinformować o tym podmiot odpowiedzialny.

Produkt Glybera dostarczany jest w opakowaniach przeznaczonych dla konkretnego pacjenta, w związku z czym opakowanie takie zawiera określoną liczbę fiolek wyliczoną dokładnie na podstawie masy ciała danego pacjenta.

Należy napełnić obliczoną liczbę strzykawek roztworem z rozmrożonych fiolek; fiolki powinny być odpowiednio oznaczone i umieszczone w pojemniku chroniącym przed światłem nadającym się do przeniesienia do pomieszczenia, w którym pacjent otrzyma serię wstrzyknięć domięśniowych.

Aby uniknąć wstrzyknięcia jakichkolwiek cząstek stałych pochodzących z korka z uwagi na dwukrotne pobieranie produktu z jednej fiolek, należy użyć jednej igły do pobierania z fiolek (pozostawionej w korku) i dwóch osobnych igieł do wstrzykiwania produktu ze strzykawek 0,5 ml.

Aneks

Wnioski dotyczące przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach, przedstawione przez Europejską Agencję Leków

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach

Po rozpatrzeniu wniosku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach, co zostało wyjaśnione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (EPAR).