

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Glybera  $3 \times 10^{12}$  copie genomiche/ml soluzione iniettabile

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### **2.1 Descrizione generale**

Alipogene tiparvovec contiene la variante LPL<sup>S447X</sup> del gene della lipasi lipoproteica umana (LPL), inserita all'interno di un vettore. Il vettore comprende l'involucro proteico derivato dal virus adeno-associato sierotipo 1 (AAV1), il promotore del citomegalovirus (CMV), un elemento di regolazione post-trascrizionale del virus dell'epatite di marmotta e sequenze terminali invertite derivanti da virus adeno-associato sierotipo 2 (AAV2). Alipogene tiparvovec è prodotto utilizzando la tecnologia ricombinante baculovirus/cellule di insetto.

### **2.2 Composizione qualitativa e quantitativa**

Ogni flaconcino di alipogene tiparvovec contiene 1 ml di soluzione estraibile, che contiene  $3 \times 10^{12}$  copie genomiche (genome copies, gc).

Ogni confezione, destinata all'uso in un singolo paziente, contiene una quantità sufficiente di flaconcini tale da permettere la somministrazione di  $1 \times 10^{12}$  gc/kg di peso corporeo di LPL<sup>S447X</sup>.

#### Eccipienti con effetti noti:

Questo medicinale contiene 47,5 mg di sodio nella quantità somministrata con 27 siti di iniezione e 105,6 mg di sodio nella quantità somministrata con 60 siti di iniezione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile.

Soluzione da limpida a leggermente opalescente incolore.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Glybera è indicato per pazienti adulti con diagnosi di deficit familiare di lipasi lipoproteica (Lipoprotein lipase deficiency, LPLD) e con gravi o ripetuti attacchi di pancreatite nonostante la dieta a ridotto contenuto di grassi. La diagnosi di LPLD deve essere confermata da test genetici. L'indicazione è limitata a pazienti con livelli dosabili di proteina LPL (vedere paragrafo 4.4)

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Glybera deve essere usato solo se la diagnosi di LPLD è stata confermata tramite un test genetico adeguato (vedere paragrafo 5.1).

La terapia con Glybera deve essere prescritta da un medico e somministrata da o sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con LPLD e nella somministrazione di terapia genica, in piena consultazione con il paziente. Durante la somministrazione di Glybera devono essere sempre tempestivamente disponibili un trattamento medico appropriato e la supervisione medica in caso di reazioni anafilattiche a seguito della somministrazione della terapia genica.

### Posologia

La dose massima totale per la somministrazione di Glybera è  $1 \times 10^{12}$  gc/kg di peso corporeo.

Glybera è autorizzato solo per un unico trattamento. Non sono disponibili dati sulla ri-somministrazione di Glybera, quindi Glybera non deve essere ri-somministrato.

Glybera è somministrato una sola volta attraverso una serie di iniezioni intramuscolari nelle gambe. La dose per sito di iniezione è  $1,5 \times 10^{12}$  gc, o 0,5 ml di soluzione iniettabile. Per ogni sito di iniezione, deve essere utilizzata una siringa da 1 ml con linee di graduazione di 0,5 ml chiaramente tracciate. I volumi per sito di iniezione non devono superare 0,5 ml. Le siringhe non devono essere utilizzate più di una volta.

Il trattamento deve essere monitorato misurando la risposta degli anticorpi neutralizzanti e delle cellule T all'AAV1 e ad LPL<sup>S447X</sup> al basale e dopo 6 e 12 mesi dal termine del trattamento.

Per calcolare il numero di flaconcini, si determina il peso del paziente in chilogrammi e si arrotonda all'unità di kg più vicina. Tale valore deve essere diviso per 3 e il risultato arrotondato per eccesso. Questo è il numero di flaconcini che deve essere dispensato.

Per calcolare il numero di siti di iniezione e di siringhe: determinare il peso del paziente e arrotondare all'unità di kg più vicina. Tale valore va diviso per 3 e il risultato, senza fare nessun arrotondamento, deve essere moltiplicato per 2 e quindi arrotondato per eccesso. Questo è il numero di siti di iniezione e il numero totale di siringhe (ognuna riempita con 0,5 ml) richiesto per il trattamento del paziente.

Esempi di tipici programmi di dose basati sul peso corporeo dei pazienti sono illustrati nella tabella seguente:

Peso corporeo (kg)	Numero di flaconcini (1 ml)	Numero di siringhe da 1 ml (ognuna riempita con 0,5 ml)	Numero di siti di iniezione
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

A partire da tre giorni precedenti il trattamento con Glybera e per 12 settimane dopo il trattamento con Glybera, deve essere somministrato un regime di immunosoppressori: si raccomanda ciclosporina (3 mg/kg/giorno) e micofenolato mofetil (2 x 1 g/giorno). Inoltre, mezz'ora prima dell'iniezione di Glybera deve essere somministrato un bolo endovenoso di 1 mg/kg di metilprednisolone (vedere paragrafo 4.4).

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Glybera nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

### Anziani

L'esperienza nell'utilizzo di Glybera in soggetti anziani è limitata. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Glybera nella popolazione anziana.

Può essere necessario modificare la dose di immunosoppressori.

### Insufficienza renale o epatica

L'esperienza nell'utilizzo di Glybera in pazienti con insufficienza renale o epatica è limitata. Non è richiesto un aggiustamento della dose di Glybera.

### Modo di somministrazione

Al momento dell'iniezione intramuscolare, il paziente riceverà iniezioni multiple da 0,5 ml (una iniezione per ogni siringa), distribuite sui muscoli delle gambe e delle cosce, in condizioni di asepsi ad esempio con l'uso di iodio.

Si consiglia di effettuare l'anestesia spinale o regionale prima della somministrazione intramuscolare, a causa del numero di iniezioni richieste. In caso di controindicazioni per tale procedura, si consiglia una sedazione profonda.

Glybera non deve essere somministrato per via intravascolare in nessuna circostanza (vedere paragrafo 4.4).

Per garantire l'iniezione intramuscolare, si consiglia l'utilizzo di guida ecografica o elettrofisiologica durante le iniezioni.

Per le istruzioni per l'uso, la manipolazione e lo smaltimento, vedere paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Immunodeficienza.
- Pazienti con rischio aumentato di sanguinamento (come la trombocitopenia) e patologia muscolare (come la miosite) non devono essere trattati a causa del notevole numero di iniezioni intramuscolari richieste.
- Medicinali antiplastrinici o altri anticoagulanti non devono essere usati in concomitanza con Glybera al momento dell'iniezione e per almeno una settimana prima e il giorno successivo all'iniezione.
- Utilizzo di contraccettivi orali (vedere paragrafo 4.6).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati. Seguire le linee guida locali sulla sicurezza biologica applicabili per un simile prodotto (vedere paragrafo 6.6).

Glybera deve essere somministrato solo a pazienti con una quantità di proteina LPL pari ad almeno il 5% del normale. La quantità di proteina LPL deve essere determinata tramite test ELISA o metodo

equivalente. La quantità di proteina LPL va determinata confrontando un campione ematico del paziente con a un campione di controllo di volontari sani.

#### Dieta

Il trattamento con Glybera non elimina gli attacchi di pancreatite acuta. Si consiglia ai pazienti di continuare una dieta povera di grassi e di astenersi dal consumo di alcol.

#### Pazienti diabetici

Sono disponibili dati limitati riguardo a pazienti diabetici. Il diabete mellito è comune in pazienti con sintomi più severi di LPLD. L'opportunità di trattare i pazienti diabetici con LPLD deve essere attentamente considerata dal medico.

#### Immunosoppressori (vedere paragrafo 5.2)

Immediatamente prima dell'inizio del regime di immunosoppressori e prima dell'iniezione di Glybera, il paziente deve essere controllato al fine di verificare la presenza di sintomi di patologia infettiva attiva di qualsiasi natura e, in caso di infezione, l'inizio del trattamento deve essere rinviato fino alla completa guarigione del paziente.

#### Eventi tromboembolici

L'LPLD comporta uno stato di iperviscosità/ipercoagulabilità. L'anestesia spinale e le iniezioni multiple intramuscolari possono aumentare ulteriormente il rischio di eventi (trombo) embolici al momento della somministrazione di Glybera e dopo poco. Si consiglia la valutazione del profilo di rischio del soggetto prima della somministrazione di Glybera. Seguire le linee guida locali o internazionali applicabili per la profilassi (vedere anche il paragrafo 4.5).

#### Donazione di cellule e tessuti

I pazienti trattati non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per trapianto. Questa informazione è contenuta anche nella Scheda di allerta per il paziente di Glybera.

#### Creatinichinasi sierica

I pazienti trattati con Glybera possono mostrare un aumento dell'attività della creatinichinasi sierica, che si evidenzia circa 2 settimane dopo la somministrazione, raggiungendo i livelli massimi dopo approssimativamente 8 settimane per poi tornare ai livelli basali entro la settimana 26. Un paziente ha sviluppato mioglobinuria associata ad aumento dell'attività della creatinichinasi sierica.

Biopsie muscolari ottenute fino a 52 settimane dopo la somministrazione di Glybera evidenziano un infiltrato di linfociti e di macrofagi. Le conseguenze a lungo termine di tale infiltrazione cellulare non sono note.

#### Contenuto di sodio e potassio

Questo medicinale contiene 47,5 mg di sodio nella quantità somministrata con 27 siti di iniezione e 105,6 mg di sodio nella quantità somministrata con 60 siti di iniezione. Tale aspetto deve essere considerato nei pazienti che seguono una dieta a ridotto contenuto di sodio.

Questo prodotto contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio nella quantità somministrata con 27-60 siti di iniezione, può essere quindi considerato privo di potassio.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione diversi da quelli preclinici e clinici con micofenolato mofetile e ciclosporina.

I medicinali antiplastrinici o altri anticoagulanti non devono essere utilizzati in concomitanza con Glybera al momento dell'iniezione. Prima della somministrazione di Glybera, deve essere istituita la correzione dei parametri della coagulazione. I medicinali antiplastrinici o altri anticoagulanti non devono essere assunti per almeno una settimana prima delle iniezioni e un giorno dopo le iniezioni (vedere il paragrafo 4.3).

L'utilizzo di contraccettivi orali è controindicato nelle pazienti con LPLD (vedere paragrafo 4.3) poiché potrebbero causare un peggioramento della patologia di base.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne potenzialmente fertili devono essere informate della necessità di utilizzare metodi contraccettivi di barriera affidabili in conformità alle linee guida per immunosoppressori per un minimo di 12 mesi dall'inizio della terapia con Glybera (quindi 9 mesi dalla sospensione degli immunosoppressori). Pertanto, è raccomandato l'utilizzo di metodi contraccettivi di barriera per almeno 12 mesi dopo la somministrazione di Glybera.

L'utilizzo di contraccettivi orali è controindicato nelle pazienti con LPLD (vedere paragrafo 4.3) poiché potrebbero causare un peggioramento della patologia di base.

Per i pazienti maschi, inclusi quelli vasectomizzati, è consigliato l'utilizzo di metodi contraccettivi di barriera per almeno 12 mesi dopo la somministrazione di Glybera.

##### Gravidanza

Sono disponibili dati clinici molto limitati riguardanti l'esito di gravidanze dopo esposizione a Glybera. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti sulla gravidanza o sullo sviluppo embrionale/fetale causati da Glybera (vedere paragrafo 5.3).

Glybera non deve essere somministrato a donne in stato di gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre non superi il potenziale rischio per il feto.

##### Allattamento

Non è noto se la Glybera sia escreto nel latte materno. Glybera non deve essere utilizzato per tutta la durata dell'allattamento.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sugli effetti di Glybera sulla fertilità. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati in studi su animali.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Glybera altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Dopo la somministrazione di Glybera sono stati comunemente osservati capogiri (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che presentano capogiri non devono guidare veicoli o usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa riportata più comunemente è il dolore agli arti che si manifesta in circa un terzo dei pazienti. In un paziente è stata diagnosticata embolia polmonare 7 settimane dopo la terapia. Data la piccola popolazione di pazienti e l'entità delle coorti, le reazioni avverse e le reazioni gravi riportate non forniscono una prospettiva completa sulla natura e frequenza di tali eventi.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA e per frequenza. Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>
--	---------------------	---------------

Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Sensazione di bruciore, capogiri, formicolio, presincope
Patologie vascolari		Iperensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea da sforzo, embolia polmonare
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, nausea, costipazione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Crescita dei capelli anormale, sindrome di eritrodismetesia palmo-plantare, rash
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore alle estremità	Artrite, fastidio agli arti, spasmi muscolari, stiramento muscolare, rigidità muscoloscheletrica, mialgia, dolore muscolare, dolore al collo, sensazione di pesantezza, miosite acuta e miosite cronica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento, ipertermia	Brividi, dolore al sito di iniezione, edema periferico, piressia
Esami diagnostici	Aumenti dell'attività della creatin chinasi sierica	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Contusione	Fastidio, edema e prurito al sito di iniezione

#### Immunogenicità

È stata osservata una risposta immunitaria nonostante l'uso di immunosoppressori.

Negli studi clinici con Glybera, gli anticorpi contro l'involucro proteico del virus adeno-associato (AAV) erano presenti prima del trattamento in 18 su 27 soggetti; gli anticorpi anti-AAV comparivano o aumentavano dopo la somministrazione di Glybera in tutti i soggetti. La rilevanza clinica della risposta anticorpale non è nota (vedere paragrafo 4.2 sulla ri-somministrazione).

Non è stato usato alcun saggio neutralizzante.

Le risposte delle cellule T contro l'AAV sono state rilevate in circa metà dei soggetti solo dopo la terapia. Non è stata rilevata alcuna risposta delle cellule T contro la LPL in nessun soggetto.

Ad eccezione di un caso di febbre (39,9 °C) nello studio CT-AMT-011-01, risoltosi in un giorno, non si sono verificati eventi avversi gravi correlati a Glybera o all'immunosoppressione.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Studi pre-clinici con dosi dieci volte maggiori ( $1 \times 10^{13}$  gc/kg) rispetto a quella raccomandata non hanno portato ad alcun segno o sintomo generale sistemico indesiderato. In caso di sovradosaggio si consiglia il trattamento sintomatico e di supporto, se considerato necessario dal medico curante. Se per errore riceve due dosi nell'identico sito di iniezione, ciò potrebbe causare maggiori reazioni locali quali lividi o sensibilità.

Il dolore locale o la sensibilità possono essere gestiti con un trattamento sintomatico come la somministrazione di antidolorifici locali o sistemici.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificatrici dei lipidi, altre sostanze modificatrici dei lipidi, codice ATC: C10AX10.

#### Meccanismo d'azione

Glybera contiene la variante *LPL*<sup>S447X</sup> del gene umano LPL in un vettore virale adeno-associato sierotipo 1 (AAV1) il cui bersaglio è il muscolo. Glybera è iniettato attraverso una serie unica di iniezioni nel muscolo nella muscolatura olo degli arti inferiori, dove viene catturato dai miociti. Gli elementi del vettore sono stati scelti in modo da promuovere l'espressione del gene *LPL*<sup>S447X</sup> e, cooptando il meccanismo di espressione della cellula, i miociti producono il prodotto proteico del transgene *LPL*<sup>S447X</sup> senza che il vettore sia in grado di riprodurre se stesso.

#### Effetti farmacodinamici

La lipasi lipoproteica è un enzima chiave della prima fase del metabolismo delle lipoproteine a seguito dell'assunzione di grassi con la dieta. Negli studi clinici è stata osservata in alcuni pazienti una riduzione transitoria dei trigliceridi durata fino a 12 settimane. Inoltre, Glybera consente l'espressione della proteina LPL nel muscolo iniettato, che si traduce in un miglioramento del metabolismo dei chilomicroni postprandiali (CM) osservato in un piccolo sottogruppo di pazienti.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza clinica di Glybera sono state valutate in tre studi clinici interventistici con AAV1-LPL<sup>S447X</sup> in soggetti con LPLD.

Due di questi studi clinici sono stati preceduti da studi osservazionali prospettici per valutare il livello di trigliceridi (TG) a digiuno e i sintomi e segni di LPLD in soggetti che seguivano una dieta a basso contenuto di grassi. La totale compliance alla dieta a ridotto contenuto di grassi era difficile.

Negli studi clinici riguardanti Glybera è stata usata un'analisi genetica standard (sequenziamento). Per confermare la diagnosi deve essere usato un test appropriato con marcatura CE o la sequenziamento genico completo.

#### Studio clinico CT-AMT-010-01

AAV1-LPL<sup>S447X</sup> è stato somministrato a 8 pazienti con LPLD in uno studio di 12 settimane, in aperto a dosi crescenti (da  $1 \times 10^{11}$  gc a  $3 \times 10^{11}$  gc per kg di peso corporeo per via intramuscolare). Non si sono verificati eventi avversi gravi relativi al medicinale e non è stata osservata tossicità dose-limitante. Nella metà dei soggetti è stata osservata una risposta delle cellule T al vettore. Rispetto alla pre-somministrazione, è stata riportata una riduzione transitoria e variabile dei livelli mediani di trigliceridi per tutti i pazienti.

#### Studio clinico CT-AMT-011-01

L'obiettivo di questo studio in aperto, a dosi crescenti, era di valutare il profilo di sicurezza e la riduzione dei livelli di trigliceridi (TG) plasmatici a digiuno 12 settimane dopo la somministrazione di Glybera in 14 pazienti con LPLD. Durante le 12 settimane dello studio principale, tutti i pazienti hanno seguito una dieta a ridotto contenuto di grassi. I primi 2 pazienti arruolati hanno ricevuto una dose di  $3 \times 10^{11}$  gc/kg, i successivi 4 pazienti hanno ricevuto una dose di  $3 \times 10^{11}$  gc/kg insieme ad un regime immunosoppressore (ciclosporina orale e micofenolato mofetile orale dal giorno dopo la somministrazione di Glybera fino alla settimana 12), e gli ultimi 8 pazienti hanno ricevuto una dose di  $1 \times 10^{12}$  gc/kg insieme ad un regime immunosoppressore. La risposta delle cellule T è stata osservata in circa la metà dei pazienti senza conseguenze cliniche. Dai dati relativi ai trigliceridi la



dose  $1 \times 10^{12}$  gc/kg dose si è rivelata ottimale.

#### Studio clinico CT-AMT-011-02

Questo è uno studio in aperto di alipogene tiparvovec ad una dose fissa di  $1 \times 10^{12}$  gc / kg di peso corporeo somministrato attraverso un'unica serie di iniezioni intramuscolari. Cinque soggetti idonei sono stati inclusi nello studio e tutti hanno ricevuto alipogene tiparvovec. I soggetti hanno ricevuto anche una dose giornaliera orale di 3 mg/kg/die di ciclosporina e 2 g/die di micofenolato mofetile a partire da tre giorni prima della somministrazione di alipogene tiparvovec fino alla settimana 12. Un singolo bolo per via endovenosa di metilprednisolone (1 mg/kg di peso corporeo) è stato somministrato 30 minuti prima della somministrazione di alipogene tiparvovec. A un paziente è stata diagnosticata embolia polmonare 7 settimane dopo la terapia. In alcuni pazienti è stata osservata una riduzione transitoria dei trigliceridi fino a 12 settimane. In seguito i trigliceridi sono ritornati ai livelli basali. È stato osservato un miglioramento dimostrabile del metabolismo dei chilomicroni postprandiali in 5 pazienti su 5 fino alla settimana 14 e in 3 pazienti su 3 con follow-up fino alla settimana 52.

Tutti gli studi interventistici sono proseguiti negli studi di follow-up a lungo termine. I pazienti dello studio clinico CT-AMT-010-01 sono stati seguiti per 5 anni (n=6) dopo la somministrazione della terapia, quelli dello studio CT-AMT-011-01 per 5 anni (n=13) e quelli dello studio CT-AMT-011-02 per 1 anno (n=3).

Le biopsie muscolari effettuate sei mesi dopo la somministrazione hanno dimostrato l'espressione a lungo termine del gene LPL e la presenza della proteina LPL biologicamente attiva.

#### Studio clinico CT-AMT-011-03

Lo studio CT-AMT-011-03 è uno studio combinato, retrospettivo e prospettico, che ha coinvolto i soggetti che avevano partecipato agli studi CT-AMT-010-01, CT-AMT-011-01, CT-AMT-011-02. In un periodo di follow-up durato fino a 3 anni dopo il trattamento, è stata osservata una tendenza alla riduzione dell'incidenza e della gravità della pancreatite nei 12 pazienti che avevano sofferto di ripetuti attacchi di pancreatite nel corso della loro vita.

#### Studio clinico CT-AMT-011-05

L'ulteriore follow-up dei pazienti partecipanti allo studio CT-AMT-011-03 (fino a una mediana di 5,8 anni dopo l'esposizione a Glybera) ha mostrato una riduzione annua pari a 1 giorno di degenza ospedaliera per paziente, rispetto alla stessa durata di tempo prima dell'esposizione.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Glybera in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del deficit di lipasi lipoproteica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Si prevede che Glybera venga degradato attraverso i meccanismi del catabolismo endogeno delle proteine e del DNA.

#### Biodistribuzione non clinica

In seguito alla somministrazione intramuscolare di Glybera nei topi, è stato rilevato temporaneamente il DNA del vettore nella circolazione. Otto giorni dopo la somministrazione, sono stati rilevati alti livelli di DNA del vettore nel muscolo iniettato e nei linfonodi drenanti. Eccetto quelle nel sito di iniezione, il numero più alto di copie di DNA del vettore è stato trovato nel fegato e

nel sangue. Il numero più basso di copie è stato trovato nel cervello, nei polmoni, nel cuore e nei gruppi di muscoli non sottoposti ad iniezione. Nelle gonadi e negli organi riproduttivi, sono state trovati livelli bassi di copie del DNA del vettore. Successivamente, i livelli residui di DNA del vettore rimanevano alti nei muscoli iniettati e nei linfonodi inguinali, mentre diminuivano costantemente negli altri organi. I livelli di DNA del vettore di Glybera trovati nelle gonadi erano misurabili ma inferiori rispetto agli altri organi non target.

Il co-trattamento con immunosoppressori non ha influenzato il modello di biodistribuzione né a dose bassa né a dose elevata nei topi. Il modello di biodistribuzione è stato molto simile in altre specie testate (gatti e conigli).

#### Farmacocinetica clinica e diffusione

Gli studi clinici hanno valutato la diffusione raccogliendo saliva, urine e sperma. Nello studio clinico CT-AMT-011-02 sono state raccolte anche le feci. Dopo la somministrazione di Glybera, le concentrazioni più elevate di DNA del vettore sono state rilevate nel siero, con una clearance da uno a due log per settimana.

Il DNA del vettore era ancora rilevabile nella saliva fino a 12 settimane; nelle urine fino a 10 settimane e nello sperma fino a 26 settimane. Tutti i pazienti tranne due hanno ricevuto immunosoppressori per 12 settimane. Esiste un rischio teorico che la co-somministrazione del regime con immunosoppressori porti ad una persistenza maggiore del DNA del virus nel siero e anche ad una maggiore diffusione nella saliva, nelle urine e nello sperma.

Sono stati osservati livelli elevati di DNA del vettore per 12 mesi dopo il dosaggio nel tessuto target di Glybera, il muscolo delle gambe sottoposto all'iniezione, ma non nel muscolo non sottoposto all'iniezione.

#### Farmacocinetica in popolazioni speciali ad esempio soggetti anziani/soggetti con insufficienza renale ecc.

Glybera viene iniettato direttamente nell'organo target, il muscolo scheletrico. Si prevede che la funzione epatica e renale, i polimorfismi del citocromo P450 e l'invecchiamento non influenzino l'efficacia e la sicurezza clinica di Glybera.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Dopo l'iniezione, Glybera è stato ben tollerato in tutti gli studi su animali effettuati senza notevoli segni clinici. Nel topo, a seguito dell'esame istologico del muscolo iniettato con la dose clinica, sono stati osservati infiltrati cellulari locali e segni di degenerazione e rigenerazione senza necrosi. Tali effetti sono dipendenti dalla dose ma nel corso del tempo hanno dimostrato una regressione. Come previsto, tutti gli animali hanno sviluppato anticorpi contro l'involucro proteico dell'AAV.

Dopo il trattamento quattro settimane prima dell'accoppiamento, nei topi non è stata riscontrata tossicità materna, fetale e dello sviluppo. Non è stato rilevato alcun DNA del vettore nei feti dopo il trattamento di femmine o maschi prima dell'accoppiamento.

Non sono stati effettuati studi sulla carcinogenicità. Tuttavia, in studi di tossicità, non è stato identificato alcun aumento dei tumori. Sebbene non esista un modello animale del tutto adeguato per valutare la potenziale cancerogenicità, i dati tossicologici disponibili suggeriscono che non vi è alcuna preoccupazione per la carcinogenicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio fosfato dibasico anidro  
Potassio cloruro  
Potassio diidrogenofosfato

Sodio cloruro  
Saccarosio  
Acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

18 mesi per il flaconcino congelato.

Una volta scongelato, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente; se non utilizzati immediatamente, i flaconcini devono essere conservati in frigorifero ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e al riparo dalla luce, per un massimo di 8 ore.

Una volta scongelato il medicinale non deve essere congelato di nuovo.

Se non viene conservato in frigorifero, il medicinale può essere conservato nelle siringhe ad una temperatura non superiore a 25 °C e al riparo dalla luce, per un massimo di 8 ore.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare e trasportare i flaconcini congelati ad una temperatura compresa tra -25°C e -15°C. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto**

1 ml di soluzione in un flaconcino (vetro) da 2 ml con tappo perforabile e tappo flip-off in clorobutile siliconizzato.

Ciascun contenitore in plastica, preformato, trasparente e sigillato contiene 2 o 3 flaconcini singoli con un foglio di carta assorbente. La scatola esterna contiene un numero variabile di contenitori secondo la dose necessaria specifica per il paziente.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### Istruzioni per la preparazione e la manipolazione e per lo smaltimento

Fare riferimento alle linee guida locali di biosicurezza applicabili per la manipolazione e lo smaltimento di medicinali che contengono organismi geneticamente modificati.

Le superfici di lavoro e i materiali che potrebbero essere entrati in contatto con Glybera devono essere decontaminati con appropriati disinfettanti virucidi con attività per virus privi di involucro (quali agenti a rilascio di ipoclorito e cloro) per almeno 10 minuti.

### Preparazione di Glybera per la somministrazione

Dopo aver calcolato la quantità di Glybera da somministrare (vedere paragrafo 4.2), rimuovere il numero corretto di flaconcini dal congelatore e scongelarli a temperatura ambiente (da 15°C a 25°C), circa 30-45 minuti prima del riempimento delle siringhe.

Una volta scongelato, capovolgere delicatamente ogni flaconcino due volte per garantire una miscelazione uniforme. I flaconcini devono essere ispezionati visivamente per controllare la presenza di materiale sospeso e il colore. La soluzione incolore da limpida a leggermente opalescente deve essere priva di particelle sospese visibili. Devono essere utilizzate solo le soluzioni incolori e limpide prive di particelle visibili sospese. Se un flaconcino risulta danneggiato, le siringhe per l'iniezione non devono essere preparate e la procedura di iniezione deve essere rinviata e riprogrammata. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere immediatamente informato.

Glybera viene consegnato in una confezione specifica per ciascun paziente e di conseguenza contiene

la quantità esatta di flaconcini per il paziente, calcolati sulla base del peso corporeo del paziente.

Le siringhe, la cui quantità è stata calcolata, devono essere riempite con il medicinale contenuto nei flaconcini scongelati e devono essere etichettate e collocate in un contenitore protetto dalla luce adatto al trasporto nella sala in cui il paziente verrà sottoposto alle iniezioni intramuscolari.

Per evitare l'iniezione di particelle provenienti dal tappo del flaconcino a causa dei due prelievi dallo stesso flaconcino, deve essere utilizzato un ago per il prelievo dal flaconcino (che deve essere lasciato all'interno del tappo) ed un ago separato per ciascuna siringa.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

uniQure biopharma B.V.  
Meibergdreef 61  
1105 BA Amsterdam  
Paesi Bassi

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/12/791/001

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 25 ottobre 2012

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: (<http://www.ema.europa.eu>)

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

uniQure biopharma B.V.  
Meibergdreef 61  
1105 BA Amsterdam  
The Netherlands

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**Sistema di farmacovigilanza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza presentato nel modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

**Rapporti periodici di aggiornamento di sicurezza (PSUR)**

La presentazione dello PSUR per il medicinale deve seguire un ciclo di 6 mesi fino a diversa approvazione da parte del CHMP.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività descritte nel piano di farmacovigilanza e nel piano di follow-up dell'efficacia, come concordato nel RMP presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato insieme al successivo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali.

### **• Misure post-autorizzative da completare**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve istituire un registro della malattia allo scopo di raccogliere informazioni riguardanti l'epidemiologia della malattia e per raccogliere i dati demografici, di sicurezza e di efficacia dei pazienti con LPLD familiare trattati con Glybera. I dettagli relativi alla gestione del registro saranno concordati con le autorità nazionali competenti di ciascuno Stato Membro.

Tutti i pazienti trattati con Glybera saranno inseriti nel registro. Inoltre, i pazienti trattati con Glybera nell'ambito di uno studio clinico saranno inseriti nel registro al termine dello studio. I medici saranno invitati ad inserire nel registro anche i pazienti con LPLD familiare che non vengono trattati con Glybera.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorderà con le autorità nazionali competenti i dettagli di un programma di accesso ristretto, e deve implementare tale programma a livello nazionale prima del lancio del medicinale. Glybera dovrà essere fornito solo a condizione che gli operatori sanitari coinvolti nel trattamento del paziente abbiano ricevuto il materiale educativo e che il medico prescrittore confermi che il paziente accetta di essere inserito nel registro.

Prima del lancio del medicinale, il contenuto del materiale educativo per gli operatori sanitari dovrà essere concordato con le autorità nazionali competenti, e dovrà comprendere i seguenti elementi:

- Informazioni sul prodotto (riassunto delle caratteristiche del prodotto, foglio illustrativo e scheda di allerta per il paziente)
- Materiale educativo per gli operatori sanitari
- Materiale educativo per il paziente
- Diario degli eventi per il paziente

1) Materiale educativo per il farmacista comprendente i seguenti elementi chiave di sicurezza:

- Linee guida dettagliate per il ricevimento e la conservazione del prodotto, e le procedure di preparazione, manipolazione e smaltimento di Glybera
- Indicazioni su come garantire che i pazienti ricevano la scheda di allerta acclusa alla confezione.

2) Materiale educativo per il medico e altri operatori sanitari coinvolti nel trattamento di

pazienti con Glybera comprendente i seguenti elementi chiave di sicurezza:

- Linee guida per la preparazione, manipolazione e smaltimento in sicurezza di Glybera
- Guida per la selezione di pazienti idonei al trattamento con Glybera, comprendente:
  - Necessità di eseguire test genetici prima dell'inizio del trattamento al fine di individuare i pazienti eleggibili al trattamento
  - Indicazione che i pazienti non devono assumere medicinali antiplastrinici o altri anticoagulanti al momento dell'iniezione
  - Necessità di escludere la presenza di infezioni prima di iniziare il trattamento immunosoppressivo
  - Necessità di inserire tutti i pazienti in un programma di monitoraggio a lungo termine
- Necessità di anestesia spinale o regionale
- Indicazioni relative alla necessità di somministrazione di immunosoppressivi prima e dopo il trattamento
- Indicazioni relative alla necessità di misurare la risposta immunitaria al basale e 6 e 12 mesi dopo il trattamento
- Guida relativa alla prevenzione dei rischi associati alle iniezioni intramuscolari di Glybera, fra cui la necessità di somministrare le iniezioni con guida ecografica o elettrofisiologica
- Istruzioni dettagliate sulla dose, il numero e localizzazione delle iniezioni
- Guida relativa all'assistenza da prestare al paziente dopo il trattamento, fra cui il monitoraggio della temperatura corporea
- Informazioni sull'uso di Glybera e sulla necessità di evitare una gravidanza.
- Necessità di fornire il materiale educativo ai pazienti e di ottenere il loro consenso informato per l'inserimento nel registro prima del trattamento
- Necessità di informare i pazienti circa:
  - necessità e durata di una contraccezione con metodi di barriera
  - impossibilità di donare organi, sangue o cellule
  - necessità di proseguire una dieta povera di grassi e di evitare di bere alcol
  - necessità di portare sempre con sé la scheda di allerta per il paziente allegata alla confezione uso del diario degli eventi
- Dettagli del registro della malattia:
  - l'inserimento è obbligatorio per i pazienti trattati con Glybera
  - i pazienti trattati con Glybera nell'ambito di uno studio clinico devono essere inseriti nel registro al termine dello studio
  - laddove possibile, anche i pazienti con LPLD familiare che non vengono trattati con Glybera devono essere inseriti nel registro
  - è necessario ottenere il consenso informato del paziente prima del trattamento come inserire i pazienti nel registro – compresi quelli non trattati con Glybera

3) Materiale educativo per i pazienti trattati con Glybera comprendente i seguenti elementi chiave di sicurezza:

- Informazioni sulla procedura del trattamento con Glybera
- Informazioni sui segni e sintomi da monitorare dopo il trattamento, comprendenti:
  - informazioni su segni e sintomi di riduzioni/perdita di efficacia
  - istruzioni sull'uso del diario degli eventi e su ciò che vi deve essere registrato
- Informazioni sulla necessità di un follow-up a lungo termine per Glybera, compreso il registro
- Informazioni sulla necessità di evitare una gravidanza
- Informazioni sulla necessità e la durata dell'uso di contraccettivi di barriera
- Impossibilità di donare organi, sangue o cellule
- Necessità di proseguire una dieta povera di grassi e di evitare di bere alcol
- Necessità di portare sempre con sé la scheda di allerta per il paziente allegata alla confezione

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inoltre allegare a ciascuna confezione del prodotto una scheda di allerta per il paziente, che riporti il testo indicato nell'Allegato III.



**E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO CONCESSA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali, pertanto ai sensi dell'articolo 14, par. 8 del regolamento (CE) 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
<p>Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà istituire un programma di monitoraggio a lungo termine/registro della malattia allo scopo di raccogliere informazioni riguardanti l'epidemiologia della patologia e i dati demografici, di sicurezza e di efficacia dei pazienti con LPLD familiare trattati con Glybera.</p> <p>Il registro dovrà essere gestito secondo un protocollo concordato.</p> <p>I pazienti con LPLD arruolati negli studi clinici (CT-AMT-010-01, CT-AMT 011-01, CT-AMT 011-02) devono essere inseriti nel registro per il follow-up.</p> <p>Tutti i pazienti trattati con Glybera devono essere inseriti nel registro e il database deve essere arricchito con la raccolta sistematica di dati su:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) efficacia, ad esempio rilevando marcatori biochimici come parte della normale pratica clinica e registrando la frequenza e gravità della pancreatite e</li> <li>2) sicurezza, comprendente immunogenicità contro Glybera e LPL.</li> <li>3) Devono essere registrati inoltre i dati del diario e i dati sulla qualità di vita.</li> </ol> <p>La diagnosi di LPLD deve essere confermata da test genetici. Si raccomanda un follow-up di 15 anni per ciascun paziente trattato.</p>	<p>Prima del lancio del prodotto in ciascun paese</p> <p>PSUR/ rivalutazione annuale</p>
<p>Valutazione del metabolismo dei chilomicroni postprandiali prima del trattamento e 12 e 24 mesi dopo il trattamento con Glybera in almeno 12 pazienti da selezionare in aggiunta ai pazienti compresi nello studio CT-AMT-011-02 e in otto soggetti sani nel secondo studio.</p> <p>Valutazione della risposta immunitaria al basale, 6 mesi e 12 mesi dopo il trattamento in almeno 12 nuovi pazienti trattati.</p> <p>Gli studi devono essere condotti in conformità ad un protocollo concordato.</p> <p>Gli studi devono arruolare almeno 4 soggetti all'anno, iniziando da giugno 2015.</p> <p>I risultati dello studio vanno riesaminati annualmente.</p> <p>Deve inoltre essere fornita una nuova valutazione della risposta immunitaria di tutti i pazienti arruolati nello studio CT-AMT-011-01 tramite un metodo di dosaggio validato.</p> <p>Il metodo di dosaggio da usare nello studio deve essere concordato.</p>	<p>Dicembre 2018</p> <p>PSUR/rivalutazione annuale</p>

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA**

Riquadro blu

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Glybera 3 x 10<sup>12</sup> copie genomiche/ml soluzione iniettabile  
Alipogene tiparovec

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni flaconcino contiene 1 ml di soluzione estraibile, che contiene 3 x 10<sup>12</sup> gc di copie genomiche (gc) di alipogene tiparovec.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Potassio cloruro  
Potassio fosfato monobasico  
Sodio cloruro  
Sodio fosfato dibasico  
Saccarosio  
Acqua per preparazioni iniettabili  
Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile  
Confezione destinata all'uso in un singolo paziente, contenente un numero sufficiente di flaconcini per la somministrazione del medicinale nel singolo paziente  
La confezione contiene anche un foglio di carta assorbente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso intramuscolare.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

Periodo di validità del prodotto dopo la prima apertura, nelle siringhe: 8 ore (se lo spazio lo consente)

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare e trasportare il flaconcino congelato a temperature da -25°C a -15°C.

Tenere il flaconcino nella scatola esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati.

Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente per gli organismi geneticamente modificati.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Paesi Bassi.

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/12/791/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**ETICHETTA CONTENITORE SIGILLATO IN PLASTICA TRASPARENTE (confezione da 2 flaconcini)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Glybera 3 x 10<sup>12</sup> copie genomiche /ml soluzione iniettabile  
Alipogene tiparvovec

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

uniQure biopharma B.V.

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Uso intramuscolare

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Conservare in congelatore da -25°C a -15°C.

Questo prodotto contiene organismi geneticamente modificati.

Confezione da 2 flaconcini

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**ETICHETTA CONTENITORE SIGILLATO IN PLASTICA TRASPARENTE (confezione da 3 flaconcini)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Glybera 3 x 10<sup>12</sup> copie genomiche/ml soluzione iniettabile  
Alipogene tiparvovec

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

uniQure biopharma B.V.

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Uso intramuscolare

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Conservare in congelatore da -25°C a -15°C.

Questo prodotto contiene organismi geneticamente modificati.

Confezione da 3 flaconcini

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA FLAONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Glybera 3 x 10<sup>12</sup> copie genomiche/ml soluzione iniettabile  
Alipogene tiparvovec  
Uso intramuscolare

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 ml

**6. ALTRO**

Conservare in congelatore da -25°C a -15°C.

Questo prodotto contiene OGM.



## Scheda di allerta per il paziente

### Informazioni sulla parte anteriore:

Glybera

Scheda di allerta per il paziente

Numero di lotto individuale:

Data del trattamento:

Nome del medico:

Numero di telefono del medico:

Codice del paziente:

Produttore e titolare dell'autorizzazione:

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61

1105 BA Amsterdam

Paesi Bassi

### Informazioni sul retro:

Informazione per i pazienti: porti sempre con sé questa scheda! Mostri la scheda agli operatori sanitari (medici, personale infermieristico) in caso di visite o ricoveri!

Informazioni per gli operatori sanitari: il titolare di questa scheda ha ricevuto Glybera, un medicinale per terapia genica impiegato per il deficit di lipasi lipoproteica familiare, contenente organismi geneticamente modificati. Glybera è autorizzato unicamente per un singolo trattamento e non deve essere risomministrato. Se si segnalano possibili reazioni avverse, si prega di indicare il numero di lotto individuale riportato sulla parte anteriore della scheda. Il titolare della scheda non deve donare sangue, organi o tessuti, e deve usare un metodo contraccettivo di barriera per almeno 12 mesi dopo il trattamento con Glybera.

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Glybera 3 x 10<sup>12</sup> copie genomiche/ml soluzione iniettabile

*Alipogene tiparvovec*

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico.
- Il medico le ha consegnato una scheda di allerta per il paziente. La legga attentamente e segua le istruzioni riportate su di essa.
- Mostri questa scheda agli operatori sanitari (medici, personale infermieristico) in caso di visite o ricoveri. Vedere sezione 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Glybera e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Glybera
3. Come viene somministrato Glybera
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Glybera
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### **1. Che cos'è Glybera e a che cosa serve**

Glybera contiene alipogene tiparvovec, un prodotto per terapia genica che agisce fornendo all'organismo un gene necessario a correggere un deficit genetico. Glybera appartiene a un gruppo di medicinali chiamati sostanze modificatrici dei lipidi.

Glybera viene utilizzato per trattare una condizione ereditaria specifica nota come "deficit di lipasi lipoproteica (LPLD)".

La lipasi lipoproteica (LPL) è una sostanza naturalmente presente nell'organismo (nota come enzima) che controlla il livello di alcuni grassi nel sangue. Nel deficit di lipasi lipoproteica, l'attività di questo enzima è assente a causa di un difetto genetico. Le persone affette da tale condizione presentano l'accumulo di livelli molto elevati di grasso nel sangue (iperchilomicronemia).

Glybera è utilizzato per trattare pazienti adulti con diagnosi di deficit di lipasi lipoproteica (LPLD) e che hanno attacchi gravi o ripetuti di pancreatite nonostante seguano una dieta a ridotto contenuto di grassi. La diagnosi di LPLD deve essere confermata da analisi genetiche. Glybera le sarà somministrato solo se presenta livelli misurabili di proteina LPL nel sangue.

### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Glybera**

#### **Non deve essere trattato con Glybera**

- se è allergico a alipogene tiparvovec o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se il sistema immunitario non funziona in modo adeguato

- se ha un aumentato rischio di sanguinamento o se soffre di una malattia muscolare
- se prende contraccettivi orali

Se una delle condizioni precedenti la riguarda, o se non ne è sicuro, ne parli con il medico prima che le venga somministrato Glybera.

### **Avvertenze e precauzioni**

- È importante che capisca appieno i benefici e i rischi associati al trattamento discutendone con il medico.
- È importante comunicare al medico se manifesta un'infezione attiva di qualsiasi entità prima di prendere i medicinali che le saranno dati per ridurre le difese immunitarie dell'organismo (immunosoppressori) e prima di prendere Glybera. Consultare anche il paragrafo 3, "Come viene somministrato Glybera".
- Glybera è un medicinale per la terapia genica, e contiene organismi geneticamente modificati.
- Dopo il trattamento con Glybera non deve donare sangue, organi, tessuti o cellule per il trapianto per evitare la diffusione di cellule che contengono il medicinale.
- Informi il medico se soffre di diabete.
- Deve continuare a seguire una dieta con limitato contenuto di grassi e priva alcol. Ai soggetti con diagnosi di deficit di lipasi lipoproteica si consiglia di seguire con attenzione la dieta, prima e dopo la terapia con Glybera; è necessario limitare l'assunzione normale di grassi e non bere alcol.

### **Altri test di monitoraggio**

Piccole quantità di sangue saranno prelevate prima del trattamento e 6 mesi e 12 mesi dopo il trattamento per determinare in che modo il sistema immunitario dell'organismo risponde al trattamento con Glybera.

### **Bambini e adolescenti**

L'utilizzo di Glybera nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non è raccomandato.

### **Altri medicinali e Glybera**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. In particolare, informi il medico se sta assumendo i seguenti medicinali **prima** essere trattato con Glybera:

- Medicinali che influiscono sulla coagulazione del sangue, come l'acido acetilsalicilico (cioè l'aspirina), una sostanza presente in molti medicinali usata per ridurre il dolore e abbassare la febbre, e medicinali usati per impedire la coagulazione del sangue, ad esempio anticoagulanti come warfarin o eparina. Non assumere questi medicinali per almeno una settimana prima delle iniezioni agli arti inferiori e un giorno dopo le iniezioni. L'assunzione di questi medicinali prima o contemporaneamente all'assunzione di Glybera può causare lividi o sanguinamento in corrispondenza del sito di iniezione.
- Contraccettivi orali (vedere sezione 2 "Non deve essere trattato con Glybera")

### **Glybera con alcol**

Alle persone con diagnosi di deficit di lipasi lipoproteica si raccomanda cautela nella dieta sia prima che dopo la terapia con Glybera; inoltre non devono consumare alcol.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare qualsiasi medicinale.

Generalmente, l'uso di Glybera durante la gravidanza non è raccomandato. Sono disponibili informazioni molto limitate sulla sicurezza di Glybera nelle donne in gravidanza.

- È importante informare il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza. Il medico valuterà i benefici dell'assunzione di Glybera durante la gravidanza rispetto ai rischi per il bambino.

- Utilizzi un appropriato metodo contraccettivo di barriera, come il preservativo, per evitare l'instaurarsi di una gravidanza durante il trattamento e per almeno 12 mesi dopo il trattamento. Non assuma contraccettivi orali, poiché potrebbero peggiorare la malattia; utilizzi il preservativo in modo che il passaggio di Glybera fra lei e il suo partner sia il minimo possibile.
- Se si instaura una gravidanza durante il trattamento con Glybera, informi il medico.

Non è noto se Glybera passi nel latte umano. L'allattamento al seno durante il trattamento con Glybera non è raccomandato.

**I pazienti maschi** devono utilizzare il preservativo per almeno 12 mesi dopo l'iniezione con Glybera. L'utilizzo del preservativo ridurrà la quantità residua di Glybera nell'organismo della donna.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Dopo la somministrazione di Glybera vengono comunemente osservate capogiri. Ne tenga conto quando guida o utilizza macchinari. Ne parli con il medico.

### **Informazioni importanti su alcuni componenti di Glybera**

Glybera contiene sodio e potassio. La quantità di sodio e potassio che riceve dipende dal numero di iniezioni necessarie; il medico lo stabilirà in base al suo peso.

È necessario tenerne conto se segue una dieta a ridotto contenuto di sodio.

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per quantità di medicinale somministrato in seguito a 27 e fino a 60 siti di iniezione, in pratica è essenzialmente "privo di potassio".

## **3. Come viene somministrato Glybera**

La terapia con Glybera sarà supervisionata da un medico specializzato nel trattamento di pazienti affetti dalla sua condizione e le verrà somministrata da un medico o da un infermiere adeguatamente qualificato e addestrato.

Glybera le verrà somministrato in una sola sessione di trattamento all'interno di un ospedale. In quest'occasione le verranno praticate una serie di iniezioni (da 27 a 60 iniezioni) nei muscoli delle gambe e delle cosce. La dose necessaria dipende dal suo peso e viene calcolata dal medico.

A causa del gran numero di singole iniezioni che le verranno praticate durante la sessione di trattamento con Glybera, le verrà somministrato un anestetico regionale nella colonna vertebrale (che anestetizza solo le gambe), o un anestetico con azione più localizzata prima delle iniezioni di Glybera. Il medico le parlerà dell'anestetico e della modalità di somministrazione.

Dopo la somministrazione di Glybera, potrebbe notare che le gambe appaiono giallognole; ciò può accadere se è stato utilizzato iodio per pulire (sterilizzare) le gambe prima della somministrazione del medicinale. Questo colore scomparirà dopo un breve periodo. Sarà necessario restare in ospedale per alcune ore o per una notte per assicurarsi che non si verifichino effetti indesiderati causati dal medicinale o dall'anestetico.

Glybera le deve essere somministrato in un'unica sessione di trattamento. La ri-somministrazione di Glybera dopo questa prima sessione di trattamento non è raccomandata.

È importante che al momento della prima somministrazione di Glybera, non sia attivato il sistema immunitario (difesa) dell'organismo. Per evitare questo, il medico Le prescriverà anche un trattamento che sopprime il sistema immunitario (noto come immunosoppressore), che deve essere iniziato 3 giorni prima delle iniezioni di Glybera e per le 12 settimane successive. Esempi di immunosoppressori sono la ciclosporina e il micofenolato mofetile. Inoltre, mezz'ora prima della somministrazione di Glybera potrà essere somministrato metilprednisolone. È importante assumere questi medicinali secondo le istruzioni ricevute. Non interrompa l'assunzione di questi medicinali

senza averne parlato prima con il medico.

Si rivolga al medico per ulteriori informazioni sui farmaci immunosoppressori che assumerà.

#### **Se riceve più Glybera di quanto deve**

Poiché questo medicinale le viene somministrato da un medico, è improbabile che le venga somministrato del medicinale in eccesso. Se per errore riceve due dosi in uno stesso sito di iniezione, ciò potrebbe causare reazioni locali quali lividi o sensibilità. Il medico tratterà tale situazione appropriatamente.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, Glybera può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Molto comuni** (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- dolore alle gambe (dolore agli arti)
- innalzamento della temperatura corporea
- stanchezza (spossatezza)
- mal di testa
- lividi sulle cosce e sulle gambe dovuti alle iniezioni. Scompaiono in breve tempo.
- Aumento del livello dell'enzima muscolare creatinichinasi nel sangue

**Comuni** (possono manifestarsi in non più di 1 persona su 10)

- dolore addominale
- nausea
- stitichezza
- brividi
- febbre
- dolore muscolare, dolore e rigidità delle articolazioni
- difficoltà respiratoria, dolore al torace durante la respirazione e palpitazioni che possono essere causate da blocco del vaso sanguigno polmonare principale
- sensazione di bruciore
- pressione sanguigna alta
- sensazione simile ad insetti che strisciano sopra (o sotto) la pelle
- ritenzione idrica
- diminuzione dell'appetito
- capogiri
- eruzioni cutanee
- spasmi muscolari
- sensazione di stordimento
- crescita dei capelli
- fastidio, gonfiore, eruzione cutanea e dolore nella sede dell'iniezione

#### **Effetti indesiderati causati da immunosoppressori**

Oltre alla somministrazione di Glybera, riceverà altri medicinali chiamati immunosoppressori (vedere paragrafo 3 "Come viene somministrato Glybera"). È importante chiedere al medico informazioni sugli effetti indesiderati di questi altri medicinali. Il medico deve fornirle una copia del foglio informativo per il paziente (come questo) per gli immunosoppressori che dovrà assumere. Non interrompa l'assunzione di questi medicinali senza averne parlato prima con il medico.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Glybera**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo "Scad." La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

I flaconcini devono essere conservati e trasportati congelati a temperature comprese tra -25°C e -15°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta scongelato, il medicinale deve essere usato immediatamente; se non viene utilizzato immediatamente, i flaconcini devono essere conservati in frigorifero a temperature da 2°C a 8°C e protetti dalla luce, per un massimo di 8 ore.

Se non viene conservato in frigorifero, il medicinale può essere conservato nelle siringhe ad una temperatura non superiore a 25°C e al riparo dalla luce, per un massimo di 8 ore.

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati e deve essere smaltito in conformità alle normative locali relative a tali medicinali.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Glybera**

Il principio attivo è alipogene tiparvovec.

Ogni flaconcino di alipogene tiparvovec contiene 1 ml di soluzione, che contiene  $3 \times 10^{12}$  copie genomiche.

Ogni confezione, destinata all'uso in un singolo paziente, contiene una quantità sufficiente di flaconcini tale da permettere la somministrazione di  $1 \times 10^{12}$  copie genomiche/kg di peso corporeo.

Gli altri componenti sono sodio fosfato dibasico, potassio cloruro, potassio fosfato monobasico, sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di Glybera e contenuto della confezione**

Glybera è una soluzione iniettabile da limpida a leggermente opalescente e trasparente, fornita in un flaconcino di vetro trasparente con tappo perforabile in silicone e tappo "flip-off" o a strappo.

Ogni contenitore in plastica, preformato, trasparente e sigillato contiene 2 o 3 flaconcini singoli con un foglio di carta assorbente. La confezione dedicata all'uso in un singolo paziente contiene un numero variabile di contenitori in base al peso corporeo del paziente.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

#### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

uniQure biopharma B.V., Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Paesi Bassi.

#### Produttore

uniQure biopharma B.V., Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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 Farmaceutici S.p.A.  
Tlf: + 39 0521 2791

**Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

**Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ελλάδα**

Chiesi Hellas AEBE  
Τηλ: + 30 210 6179763

**España**

Chiesi España, S.A.  
Tel: + 34 93 494 8000

**France**

Chiesi S.A.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ireland**

Chiesi Ltd  
Tel: + 44 0161 4885555

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

**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 Farmaceutici S.p.A.  
Tlf: + 39 0521 2791

**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 Farmaceutici S.p.A.  
Puh/Tel: + 39 0521 2791

**Sverige**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.



Tηλ: + 39 0521 2791

Tel: + 39 0521 2791

### **Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

### **United Kingdom**

Chiesi Ltd

Tel: + 44 0161 4885555

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

-----  
Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

La terapia con Glybera deve essere prescritta da un medico e somministrata da o sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con LPLD e nella somministrazione di terapie geniche, in piena consultazione con il paziente. Durante la somministrazione di Glybera devono essere sempre tempestivamente disponibili un trattamento medico appropriato e la supervisione medica in caso di reazioni anafilattiche a seguito della somministrazione della terapia genica.

#### Posologia

La dose massima totale per la somministrazione di Glybera è  $1 \times 10^{12}$  copie genomiche/kg di peso corporeo.

Glybera è autorizzata solo per un unico trattamento. Non sono disponibili dati sulla ri-somministrazione di Glybera, quindi Glybera non deve essere ri-somministrato.

Glybera è somministrato una sola volta attraverso una serie di iniezioni intramuscolari nelle gambe. La dose per sito di iniezione è  $1,5 \times 10^{12}$  copie genomiche, o 0,5 ml di soluzione iniettabile. Per ogni sito di iniezione, deve essere utilizzata una siringa da 1 ml con linee di graduazione di 0,5 ml chiaramente tracciate. I volumi per sito di iniezione non devono superare 0,5 ml. Le siringhe non devono essere utilizzate più di una volta.

Il trattamento deve essere monitorato misurando la risposta degli anticorpi neutralizzanti e delle cellule T all'AAV1 e ad LPL<sup>S447X</sup> al basale e dopo 6 e 12 mesi dal termine del trattamento.

Glybera può essere usato solo se la diagnosi di LPLD è stata confermata tramite un test genetico adeguato.

Per calcolare il numero di flaconcini, si determina il peso del paziente in chilogrammi e si arrotonda all'unità di kg più vicina. Tale valore calcolato deve essere diviso per 3 e il risultato arrotondato per eccesso. Questo è il numero di flaconcini che deve essere dispensato.

Per calcolare il numero di siti di iniezione e di siringhe: determinare il peso del paziente e arrotondare all'unità di kg più vicina. Tale valore va diviso per 3 e il risultato, senza fare nessun arrotondamento, va moltiplicato per 2 e quindi arrotondato per eccesso. Questo è il numero di siti di iniezione e il numero totale di siringhe (ognuna riempita con 0,5 ml) richiesto per il trattamento del paziente.

Esempi di tipici programmi di dose basati sul peso corporeo dei pazienti sono illustrati nella tabella seguente:

Peso corporeo (kg)	Numero di flaconcini (1 ml)	Numero di siringhe da 1 ml (ognuna riempita con 0,5 ml)	Numero di siti di iniezione
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

A partire da tre giorni precedenti il trattamento con Glybera e per 12 settimane dopo il trattamento con Glybera, deve essere somministrato un regime di immunosoppressori: si raccomanda ciclosporina (3 mg/kg/giorno) e micofenolato mofetil (2 x 1 g/giorno). Inoltre, mezz'ora prima dell'iniezione di Glybera deve essere somministrato un bolo endovenoso di 1 mg/kg di metilprednisolone.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Glybera nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Anziani

L'esperienza nell'utilizzo di Glybera in soggetti anziani è limitata. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Glybera nella popolazione anziana. Può essere necessario modificare la dose di immunosoppressori.

#### Insufficienza renale o epatica

L'esperienza nell'utilizzo di Glybera in pazienti con insufficienza renale o epatica è limitata. Non è richiesto un aggiustamento della dose di Glybera.

#### Modo di somministrazione

Al momento dell'iniezione intramuscolare, il paziente riceverà iniezioni multiple da 0,5 ml (una iniezione per ogni siringa), distribuite sui muscoli delle gambe e delle cosce, in condizioni di asepsi con l'uso di iodio.

Si consiglia di effettuare l'anestesia spinale o regionale prima della somministrazione intramuscolare, a causa del numero di iniezioni richieste. In caso di controindicazioni per tale procedura, si consiglia una sedazione profonda.

Glybera non deve essere somministrato per via intravascolare in nessuna circostanza.

Per garantire l'iniezione intramuscolare, si consiglia l'utilizzo di guida ecografica o elettrofisiologica durante le iniezioni.

#### Istruzioni per l'impiego, la manipolazione e per lo smaltimento

Fare riferimento alle linee guida locali di biosicurezza applicabili per la manipolazione e lo smaltimento di medicinali che contengono organismi geneticamente modificati.

Le superfici di lavoro e i materiali che potrebbero essere entrati in contatto con Glybera devono essere decontaminati con appropriati disinfettanti virucidi con attività per virus senza envelope (quali agenti

a rilascio di ipoclorito e cloro) per almeno 10 minuti.

#### Preparazione di Glybera per la somministrazione

Dopo aver calcolato la quantità di Glybera da somministrare (vedere paragrafo Posologia) rimuovere il numero corretto di flaconcini dal congelatore e scongelarli a temperatura ambiente (da 15°C a 25°C), circa 30-45 minuti prima del riempimento delle siringhe.

Una volta scongelate, capovolgere delicatamente ogni flaconcino due volte per garantire una miscelazione uniforme. I flaconcini devono essere ispezionati visivamente per controllare la presenza di materiale sospeso e il colore. La soluzione incolore da limpida a leggermente opalescente deve essere priva di particelle sospese visibili. Devono essere utilizzate solo le soluzioni incolore e limpide prive di particelle visibili sospese. Se un flaconcino risulta danneggiato, le siringhe per l'iniezione non devono essere preparate e la procedura di iniezione deve essere rinviata e riprogrammata. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere immediatamente informato.

Glybera viene consegnato in una confezione specifica per ciascun paziente e di conseguenza contiene la quantità esatta di flaconcini per il paziente, calcolati sulla base del peso corporeo del paziente.

Le siringhe, la cui quantità è stata calcolata, devono essere riempite con il medicinale contenuto nei flaconcini scongelati e devono essere etichettate e collocate in un contenitore protetto dalla luce adatto al trasporto nella sala in cui il paziente verrà sottoposto alle iniezioni intramuscolari.

Per evitare l'iniezione di particelle provenienti dal tappo del flaconcino a causa dei due prelievi dallo stesso flaconcino, deve essere utilizzato un ago per il prelievo dal flaconcino (che deve essere lasciato all'interno del tappo) ed un ago separato per ciascuna siringa.