

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Glybera 3 × 10¹² геномни копия/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Алипоген типарвовек (Alipogene tiparvovect) съдържа генния вариант LPL^{S447X} на човешката липопротеин липаза () във вектор. Векторът включва протеинова обвивка, която произлиза от адено-свързан вирусен серотип 1 (AAV1), промоторът на цитомегаловирус (CMV), посттранскрипционен регулаторен елемент на хепатитен вирус от мартот и извлечени от AAV2 инвертни терминални повтори. Алипоген типарвовек е произведен, като се използват клетки на насекоми и рекомбинантна бакуловирова технология.

2.2 Качествен и количествен състав

Всеки флакон алипоген типарвовек съдържа 1 ml разтвор, който може да бъде извлечен, с 3 x 10¹² геномни копия (gc).

Всяка специална опаковка за пациента съдържа достатъчно количество флакони, за да се приложи на всеки пациент доза от 1 x 10¹² LPLS447X gc/kg телесно тегло.

Помощно вещество с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа 47,5 mg натрий при приложение на 27 места на инжектиране до 105,6 mg натрий при приложение на 60 места на инжектиране.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Прозрачен до леко опалесцентен безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Glybera е показан при възрастни пациенти, диагностицирани с фамилен липопротеин липазен дефицит, страдащи от тежки или многократни епизоди на панкреатит, въпреки ограниченията на мазнини в диетата. Диагнозата липопротеин липазен дефицит трябва да се потвърди с генетични изследвания. Показанието е ограничено до пациенти с установими нива на

липопротеин липазен протеин (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Glybera трябва да се прилага само при потвърдена от подходящо генетично изследване диагноза липопротеин липазен дефицит (вж. точка 5.1).

Терапия с Glybera трябва да се предписва и прилага под наблюдението на лекар с опит при лечението на пациенти с липопротеин липазен дефицит и приложение на генна терапия, в тясна консултация с пациента. По време на приложението на Glybera трябва винаги да има на непосредствено разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилактично събитие след прилагането на лекарството.

Дозировка

Максималната обща доза при приложение на Glybera е 1×10^{12} gc/kg телесно тегло.

Glybera е разрешен само за еднократно лечение. Липсват налични данни относно повторно приложение на Glybera, затова Glybera не трябва да се прилага повторно.

Glybera се прилага като една серия от интрамускулни инжекции в краката. Дозата на мястото на инжектиране е $1,5 \times 10^{12}$ gc или 0,5 ml от инжекционния разтвор. Трябва да се използва по една спринцовка от 1 ml с ясно обозначени обеми от 0,5 ml за всяко място на инжектиране. Обемите за мястото на инжектиране не трябва да надхвърлят 0,5 ml. Спринцовките не трябва да се използват повече от един път.

Лечението трябва да се проследява чрез измерване на неутрализиращи антитела и Т-клетъчния отговор срещу AAV1 и LPLS^{447X} и Т-клетъчния отговор в началото, както и на 6 и 12 месеца след лечението.

Броят на флаконите се изчислява въз основа на теглото на пациента, определено до най-близкото цяло число в kg. Теглото на пациента трябва да се раздели на 3 и полученото число да се закръгли до следващото по-високо цяло число. Това е броят на флаконите, които трябва да се отпуснат.

Броят на местата на инжектиране и броят на спринцовките се изчислява въз основа на теглото на пациента, определено до най-близкото цяло число в kg. Теглото на пациента трябва да се раздели на 3, след това без закръгляне това число се умножава по 2 и се закръгля до следващото по-високо цяло число. Това число е броят на инжекционните места и общият брой на спринцовките (всяка напълнена с 0,5 ml), необходими за лечението на пациента.

В таблицата по-долу са дадени примери на типични дозови схеми на базата на телесното тегло на пациента:

Телесно тегло (kg)	Брой флакони (1 ml)	Брой спринцовки от 1 ml (всяка напълнена с 0,5 ml)	Брой инжекционни места
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

Препоръчва се прилагането на имunosупресори по схема да се започне три дни преди приложението на Glybera и да продължи до 12 седмици след това: циклоспорин (3 mg/kg/ден) и микофенолат мофетил (2 x 1 g/ден).

Освен това половин час преди инжектиране на Glybera трябва да се приложи интравенозна болус инжекция метилпреднизолон 1 mg/kg (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Glybera при деца и юноши под 18 години не са установени. Липсват данни.

Пациенти в старческа възраст

Опитът при употребата на Glybera при лица в старческа възраст е ограничен. Не се изисква промяна на дозата при пациенти в старческа възраст.

Може да се наложи промяна на дозата имunosупресори.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Опитът при употребата на Glybera при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане е ограничен.

Не се изисква промяна на дозата на Glybera.

Начин на приложение

Като интрамускулна инжекция, пациентът ще получи поредица от инжекции от 0,5 ml (една инжекция на спринцовка), разпределени върху мускулите на горната и долната част на двата крака, при асептични условия, например използване на йод.

Поради броя на необходимите инжекции, преди интрамускулно приложение се препоръчва спинална или регионална анестезия. Вместо това, в случай на противопоказание за такава процедура се препоръчва дълбоко седиране.

При никакви обстоятелства Glybera не трябва да се прилага втръсцово (вж. точка 4.4).

Препоръчва се ултразвуков или електрофизиологичен контрол на инжекциите, за да се осигури интрамускулно инжектиране.

Инструкциите за употреба, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества на Glybera, изброени в точка 6.1.
- Имунодефицит
- Пациенти с повишен риск от кървене (като тромбоцитопения) и мускулно заболяване (като миозит) не трябва да бъдат лекувани, като се има предвид големия брой необходими интрамускулни инжекции.
- Антитромботични или други антикоагулантни лекарствени продукти не трябва да се прилагат едновременно с Glybera по време на инжектирането и поне една седмица преди или един ден след инжектирането.

- Употреба на перорални контрацептивни средства (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани организми. Трябва да се спазват местните насоки за биологична безопасност, приложими за такива продукти (вж. точка 6.6).

Glybera трябва да се прилага само при пациенти с количество на липопротеин липазния протеин най-малко 5% от нормалното. Количеството на липопротеин липазния протеин трябва да се определи чрез ELISA или еквивалентни методи. Количеството на липопротеин липазния протеин трябва да се измерва в кръвна проба от пациента срещу контролна проба от здрави доброволци.

Диета

Лечението с Glybera не елиминира пристъпите на остър панкреатит. На пациентите се препоръчва да продължат да спазват диета с ниско съдържание на мазнини и да се въздържат от консумация на алкохол.

Пациенти с диабет

Има ограничени данни при пациенти с диабет. Захарният диабет се среща често при пациенти с най-тежките симптоми на липопротеин липазен дефицит. Възможността за лекуване на диабетични пациенти, страдащи от липопротеин липазен дефицит, трябва да бъде внимателно обмислена от лекаря.

Имуносупресори (вж. точка 5.2)

Непосредствено преди започване на имуносупресивната схема на лечение и преди инжектирането на Glybera, пациентът трябва да бъде прегледан за симптоми на активно инфекциозно заболяване от всякакво естество и в случай на такава инфекция началото на лечението трябва да се отложи до възстановяване на пациента.

Тромбоемболични събития

Липопротеин липазен дефицит включва състояние на хипервискозитет/хиперкоагулация. Спиналната анестезия и множествените интрамускулни инжекции могат допълнително да засилят риска от (тромбо)емболични събития по време и малко след приложението на Glybera. Препоръчително е преди приложение на Glybera да се направи оценка на профила на риска на всеки отделен пациент. Да се следват съответните местни или международни насоки за профилактика (вж. също точка 4.5).

Донорство на клетки и тъкани

Лекуваните пациенти не трябва да даряват кръв, органи, тъкани и клетки за трансплантация. Тази информация е предоставена също и в Сигналната карта на пациента за Glybera.

Серумна креатин киназа

Решпиентите на Glybera може да имат повишение на активността на серумната креатин киназа, което става видимо около 2 седмици след приложение, с пик след около 8 седмици и връщане до изходно ниво до седмица 26. Един пациент е развил миоглобинурия във връзка с повишената активност на серумната креатин киназа.

Мускулни биопсии, взети до 52 седмици след приложение на Glybera, показват инфилтрат от лимфоцити и макрофаги. Дългосрочните последствия от тази клетъчна инфилтрация не са известни.

Съдържание на натрий и калий

Този лекарствен продукт съдържа 47,5 mg натрий при приложение на 27 места на инжектиране до 105,6 mg натрий при приложение на 60 места на инжектиране. Да бъде взето под внимание от пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Продуктът съдържа по-малко от 1 mmol (39 mg) калий при приложение на 27-60 места на инжектиране; т.е. практически не съдържа калий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията, освен предклинични и клинични проучвания с микофенолат мофетил и циклоспорин.

Антитромботични или други антикоагулантни лекарствени продукти не трябва да се прилагат едновременно с Glybera по време на инжектирането. Преди приложение на Glybera е необходимо да се коригират параметрите на кръвосъсирване. Антитромботични или други антикоагулантни лекарствени продукти не трябва да се вземат поне една седмица преди инжекциите в краката или един ден след инжектирането (вж. точка 4.3).

Употребата на перорални контрацептиви е противопоказана при пациенти с липопротеин липазен дефицит (вж. точка 4.3), тъй като това може да обостри основното заболяване.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват надеждни бариерни контрацептивни методи в съответствие с насоките за приложение на имunosупресори в продължение поне на 12 месеца от началото на лечението (9 месеца след преустановяване приема на имunosупресори). Поради това се препоръчва използването на бариерни контрацептивни методи в продължение поне на 12 месеца след приложение на Glybera.

Употребата на перорални контрацептиви е противопоказана при пациенти с липопротеин липазен дефицит (вж. точка 4.3), тъй като това може да обостри основното заболяване.

Пациентите от мъжки пол, включително и тези с вазектомия, се съветват да прилагат бариерни контрацептивни методи в продължение поне на 12 месеца след приложението на Glybera.

Бременност

Налични са много ограничени данни за експозиция на Glybera по време на бременност. Проучванията при животни не показват вредно въздействие на Glybera върху бременността или ембрионалното/феталното развитие (вж. точка 5.3).

Glybera не трябва да се прилага на бременни жени, освен ако възможната полза за майката превишава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали Glybera се екскретира в кърмата. Glybera не трябва да се прилага при жени, които кърмят, докато продължават да кърмят.

Фертилитет

Липсват клинични данни за ефекта на Glybera върху фертилитета. В проучванията при животни не са оценени ефектите върху фертилитета при мъжките и женските.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Glybera повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини, обикновено след приложение на Glybera се наблюдава замаяване (вж. точка 4.8). Пациенти, които

изпитват замайване, се съветват да не шофират или използват машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е болка в крайниците, която настъпва при приблизително една трета от пациентите. Един пациент е диагностициран с белодробен емболизъм 7 седмици след лечението. Като се има предвид малката популация пациенти и размера на кохортите, регистрираните нежелани лекарствени реакции и сериозни нежелани лекарствени реакции не дават пълна представа за характера и честотата на тези събития.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

По-долу са изброени нежеланите лекарствени реакции според системно-органната класификация по MedDRA и по честота. Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чувство на парене, замайване, мравучкане, пресинкоп
Съдови нарушения		Хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея при усилие, белодробен емболизъм
Стомашно-чревни нарушения		Коремна болка, гадене, запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Необичайно окосмяване, синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия, обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в крайниците	Артрит, дискомфорт в крайниците, мускулни спазми, напрежение в мускулите, мускулно-скелетна скованост, миалгия, болка в мускулите, болка във врата, усещане за тежест, остър миозит и хроничен миозит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора, Хипертермия	Втрисане, болка на мястото на инжектиране, периферен едем, пирексия
Изследвания	Повишение на активността на серумната креатин киназа	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Контузия	Дискомфорт на мястото на инжектиране, едем на мястото на инжектиране, сърбеж на мястото на инжектиране

Имуногенност

Независимо от употребата на имunosупресори е наблюдаван имунен отговор. При клинични изпитвания с Glybera, антитела срещу адено-свързаната вирусна (AAV) протеинова обвивка са присъствали при 18 от 27 участници преди лечението. След приложение на Glybera при всички участници се появяват или повишават анти-AAV антитела. Клиничното значение на антитяло-отговора все още не е известно (вж. точка 4.2 за повторно приложение). Не е използван тест за неутрализация.

T-клетъчни отговори срещу AAV са установени при приблизително половината от участниците само след лечението. При нито един участник не е установен T-клетъчен отговор към липопротеин липаза.

С изключение на един случай на повишена температура (39,9°C) при проучване СТ-АМТ-011-01, която спада в рамките на един ден, не са настъпили сериозни нежелани събития свързани с Glybera или имunosупресия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Предклиничните проучвания с дози десет пъти над препоръчаната доза (1×10^{13} gc/kg) не са довели до общи системни неблагоприятни признаци или симптоми. В случай на предозиране се препоръчва симптоматично и поддържащо лечение по преценка на лекуващия лекар.

В случай, че две дози са поставени по погрешка на едно и също място на инжектиране, това може да доведе до по-силна локална реакция като поява на синини или повишена чувствителност.

Локалната болка или чувствителност могат да се овладеят със симптоматично лечение като прилагане на локални или системни болкоуспокояващи средства.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Липид-модифициращи средства, други липид-модифициращи средства, АТС код: С10АХ10.

Механизъм на действие

Glybera съдържа генния вариант LPL^{S447X} на човешка липопротеин липаза в адено-свързан вирусен серотип 1 (AAV1) вектор, предназначен да се насочва към мускула. Glybera се инжектира под формата на една серия в мускулите на долните крайници, където се поема от миоцитите. Елементите на вектора са избрани така, че да стимулират експресията на липопротеин липаза^{S447X} гена чрез едновременно използване на експресивния апарат на клетката и миоцитите образуват протеиновия продукт на трансгена липопротеин липаза^{S447X} без самият вектор да може да се размножава.

Фармакодинамични ефекти

Липопротеин липазата е ключов ензим в „първата стъпка“ в метаболизма на липопротеини

след приема на мазнини с храната. В клинични проучвания при отделни пациенти може да се наблюдава преходно намаляване на триглицеридите до 12 седмици. Освен това Glybera позволява експресия на липопротеин липазния протеин в инжектирания мускул, което се изразява в подобряването на постпрандиалния хиломикрон (СМ) метаболизъм, наблюдаван при малка част от пациентите.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната ефикасност и безопасност на Glybera е оценена в три интервенционални клинични проучвания с AAV1-LPL^{S447X} при пациенти с липопротеин липазен дефицит.

Две от тези клинични изпитвания са предхождани от проспективни наблюдателни проучвания за оценка на нивото на триглицеридите (TG) на гладно, както и симптомите и признаците на липопротеин липазен дефицит при пациенти на диета с нисък прием на мазнини. Стриктно спазване на ограничението на мазнините в диетата е трудно.

При клиничните проучвания на Glybera е използван стандартен генетичен анализ (секвениране). За потвърждаване на диагнозата трябва да се използва подходящ тест с CE марка или пълно генно секвениране.

Клинично изпитване СТ-АМТ-010-01

AAV1-LPL^{S447X} е приложен на 8 пациенти с липопротеин липазен дефицит по време на 12-седмично, отворено проучване с повишаване на дозата (1×10^{11} gc до 3×10^{11} gc на kg телесно тегло интрамускулно). Не са настъпили сериозни нежелани събития, свързани с лекарството и не е наблюдавана дозолIMITИРАЩА токсичност. При половината от участниците е наблюдаван Т-клетъчен отговор към вектора. При всички пациенти е отбелязано преходно и променливо намаление на медианата на нивата на триглицеридите, в сравнение с тези преди приложението.

Клинично изпитване СТ-АМТ-011-01

Целта на това отворено проучване с повишаване на дозата е да се оцени профилът на безопасност и намаляването на плазмените нива на триглицеридите (TG) на гладно след 12 седмици след прилагане на Glybera при 14 пациенти с липопротеин липазен дефицит. Всички пациенти са контролирани на диети с ниско съдържание на мазнини в 12-седмичния период на основното проучване. Първите 2 включени пациенти са получили доза от 3×10^{11} gc/kg, следващите 4 пациенти са получили доза от 3×10^{11} gc/kg със схема на лечение с имunosупресори (перорално циклоспорин и перорално микофенолат мофетил от деня след прилагане на Glybera, до седмица 12) и последните 8 пациенти са получили доза от 1×10^{12} gc/kg със схема на лечение с имunosупресори. Т-клетъчни отговори са наблюдавани при приблизително половината от пациентите без клинични последствия. От данните за триглицеридите изглежда, че дозата от 1×10^{12} gc/kg е най-оптимална.

Клинично изпитване СТ-АМТ-011-02

Това е отворено проучване на алипоген типарвовек при фиксирана доза 1×10^{12} gc/kg телесно тегло, приложена в една серия от интрамускулни инжекции. Включени са петима участници, подходящи да участват в проучването, като всички получават алипоген типарвовек. Участниците получават и дневна перорална доза от 3 mg/kg/ден циклоспорин и 2 g/ден микофенолат мофетил, чието приложение е започнало три дни преди това на алипоген типарвовек и продължило до седмица 12. Единичен интравенозен болус метилпреднизолон (1 mg/kg телесно тегло) е приложен 30 минути преди приложението на алипоген типарвовек.

Един пациент е диагностициран с белодробен емболизъм 7 седмици след лечението.

При някои пациенти се наблюдава преходно намаление на триглицеридите до 12 седмици. След този период, нивата на триглицеридите се връщат на изходно ниво. При 5/5 пациенти е

показано явно подобрение на постпрандиалния СМ метаболизъм до седмица 14, а при 3/3 пациенти през седмица 52.

Всички интервенционални проучвания продължават като проучвания с дългосрочно проследяване. Пациентите от СТ-АМТ-010-01 са проследени до 5 години (n=6) след приложеното лечение, тези от СТ-АМТ-011-01 до 5 години (n=13), а тези от СТ-АМТ-011-02 до 1 година (n=3).

Мускулни биопсии, направени половин година след приложението, показват продължителна експресия на липопротеин липаза гена и наличие на биологично активен липопротеин липаза протеин.

Клинично изпитване СТ-АМТ-11-03

Проучване СТ-АМТ-011-03 е било комбинирано ретроспективно и проспективно проучване при участници, които са участвали в проучвания СТ-АМТ-10-01, СТ-АМТ-11-01, СТ-АМТ-11-02.

В периода на проследяване до 3 години след лечението, има тенденция за намаляване на честотата и тежестта на панкреатит при 12 пациенти, които през живота си са имали множество епизоди.

Клинично изпитване СТ-АМТ-11-05

По-нататъшното проследяване на пациенти, които са участвали в проучване СТ-АМТ-11-03 (до стойност на медианата 5,8 години, след експозиция на Glybera), е показало намаление на престоя в болница с 1 ден на пациент годишно, при сравнение със същия период от време преди експозиция.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Glybera във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на липопротеин липазен дефицит (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Очаква се Glybera да се разгражда чрез ендогенните протеини и ДНК катаболитните пътища

Неклинично биоразпределение

След интрамускулно приложение на Glybera при мишки, векторна ДНК е преходно установена в кръвообращението. Осем дни след приложението са установени високи нива на векторна ДНК последователност в инжектирания мускул и дрениращите лимфни възли. Освен на мястото на инжектиране, най-високият брой на векторни ДНК копия е установен в черния дроб и кръвта. Най-ниският брой копия е открит в мозъка, белия дроб, сърцето и неинжектираните групи мускули. В гонадите и репродуктивните органи са установени ниски нива на копия на векторна ДНК. След време, остатъчните нива на векторна ДНК остават високи в инжектираните мускули и ингвиналните лимфни възли, докато в другите органи постоянно намаляват. При употреба на Glybera, нивата на векторната ДНК в гонадите са измерими, но пониски, отколкото в други нецелеви органи.

При мишки, едновременното лечение с имunosупресори не повлиява начина на биоразпределение нито при ниска, нито при висока доза. Начинът на биоразпределение е много

сходен с този при други изследвани видове (котки и зайци).

Клинична фармакокинетика и излъчване

Излъчването е оценено при клиничните проучвания чрез събиране на слюнка, урина и семенна течност. При СТ-АМТ-011-02 са събирани също и фекалии. След приложението на Glybera на участниците, най-високите концентрации на векторна ДНК са установени в серума, с клирънс от един до два log седмично.

В слюнката, векторна ДНК е установена до 12 седмици, в урината до 10 седмици и в семенната течност до 26 седмици. С изключение на двама, всички пациенти получават имunosупресори в продължение на 12 седмици. Съществува теоретичният риск едновременното приложение на имunosупресори да доведе до по-продължително задържане на вирусната ДНК в серума, както и по-продължително излъчване в слюнката, урината и семенната течност.

Високи нива на векторна ДНК са наблюдавани до 12 месеца след прилагането на дозата в целевата за Glybera тъкан, инжектиран мускул на крака, но не и в неинжектиран мускул.

Фармакокинетика при специални популации като пациенти в старческа възраст с бъбречно увреждане и т.н.

Glybera се инжектира директно в целевия орган, скелетен мускул. Не се очаква чернодробната и бъбречната функция, полиморфизмът на цитохром P450 и процесът на стареене да повлияят на клиничната ефикасност или безопасност на Glybera.

5.3 Предклинични данни за безопасност

След инжектиране, Glybera се понася добре при всички проучвания с експериментални животни без особени клинични признаци. При употреба на клинични дози в инжектирания мускул при мишки са наблюдавани, при хистологично изследване, локални клетъчни инфилтрати и признаци на дегенерация и регенерация без некроза. Тези ефекти са дозозависими, но показват регресия с течение на времето. Според очакванията, всички животни са развили антитела срещу протеиновата обвивка на AAV.

След третиране, четири седмици преди чифтосване при мишки, не е наблюдавана токсичност за майката, фетална токсичност и токсичност за развитието. След третиране на мишки от женски или мъжки пол преди чифтосването не е установена векторна ДНК при фетусите.

Не са проведени проучвания за карциногенност. При проучвания за токсичност обаче не е установен повишен брой на тумори. Въпреки че няма напълно адекватен животински модел, който да отразява туморогенния потенциал, наличните токсикологични данни не показват опасения за туморогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат, безводен
хексахидрат Калиев хлорид
Калиев дихидрогенфосфат
Натриев хлорид
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

18 месеца за замразени флакони.

Лекарственият продукт трябва да се използва незабавно след размразяване. Ако не се използва незабавно, флаконите трябва да се съхраняват в хладилник при 2°C до 8°C, защитени от светлина, максимално до 8 часа.

След размразяване лекарственият продукт не трябва да се замразява повторно.

Ако не се съхранява в хладилник лекарственият продукт може да се съхранява в спринцовки при температури, не по-високи от 25°C, защитени от светлина, максимално до 8 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте и транспортирайте флакона замразен при -25°C до -15°C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

1 ml разтвор във флакон (стъкло) от 2 ml със силиконизирана хлоробутилова запушалка и отчупваща се обкатка.

Всяка формована прозрачна запечатана пластмасова опаковка съдържа 2 или 3 отделни флакона и абсорбиращ течности лист. Външната картонена кутия съдържа различен брой опаковки, в зависимост от конкретната необходима за пациента доза.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за подготовка, работа и изхвърляне

Направете справка с местните насоки за биологична безопасност, които се прилагат при работа и изхвърляне на лекарствени продукти, съдържащи генетично модифицирани организми.

Работните повърхности и материалите, които вероятно са били в контакт с Glybera трябва да се обеззаразят с подходящи вируцидни дезинфектанти с действие върху вируси без обвивка (като тези, които освобождават хипохлорит и хлор) в продължение най-малко на 10 минути.

Подготовка на Glybera за приложение

След като се изчисли количеството Glybera, което трябва да се приложи (вж. точка 4.2), извадете точния брой флакони за еднократна употреба от фризера, приблизително 30-45 минути преди пълненето на спринцовките, за да се размразят при стайна температура (15°C до 25°C).

След размразяване всеки флакон трябва да се обърне внимателно два пъти, за да се осигури равномерно смесване. Флаконите трябва да се огледат за наличие на частици и промяна в цвета. Бистрията до леко опалесцентен и безцветен разтвор не трябва да съдържа видими частици. Трябва да се използват само бистри и безцветни разтвори без видими частици. Ако даден флакон е повреден, спринцовките за инжекция не трябва да се приготвят и процедурата по инжектиране трябва да се отложи и планува отново. Притежателят на разрешението за употреба трябва да бъде уведомен незабавно.

Glybera се доставя в специална опаковка за пациента, съдържаща точния брой флакони, изчислен въз основа на теглото на пациента.

Изчисленият брой спринцовки трябва да се напълнят от размразените флакони, да се надпишат и поставят в контейнер, защитен от светлина, подходящ за пренасяне до стаята, в която ще бъдат направени интрамускулните инжекции на пациента.

За да се избегне инжектиране на частици от гумената запушалка поради две изтегляния, трябва да се използва една игла за изтегляне от флакона (която да стои в гумената запушалка) и отделна игла за всяка спринцовка.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Амстердам
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/791/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 октомври 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното вещество

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 45 and 61
1105 BA Амстердам
Нидерландия

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Амстердам
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Заявлението за разрешаване за употреба, е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства. Цикълът на ПДБ за лекарствения продукт трябва да следва половингодишен цикъл, ако СНМР не одобри друго.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА
УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да изпълнява дейностите, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност и Плана за проследяване на ефикасността съгласно Плана за управление на риска, представен в Модул 1.8.2 на Заявлението за разрешаване за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано с Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (СНМР).

Съгласно указанията на СНМР относно системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманна употреба, актуализираният ПУР се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска;
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска);
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба

ПРУ трябва да създаде регистър за болестта, за събиране на информация относно епидемиологията на заболяването и резултатите, свързани с демографията, безопасността и ефективността при пациентите с фамилен липопропротеин липазен дефицит, лекувани с Glybera. Подробности за работата на регистъра трябва да се съгласуват с националните компетентни органи във всяка държава членка. Всички пациенти, лекувани с Glybera, трябва да бъдат включени в регистъра. В допълнение, пациентите, които са лекувани с Glybera в клинично изпитване, трябва да бъдат включени в регистъра в края на изпитването. Лекарите трябва да бъдат насърчавани да включват и пациенти с фамилен липопропротеин липазен дефицит, които не са лекувани с Glybera.

ПРУ трябва да съгласува подробностите на програма за ограничен достъп с националните компетентни органи и трябва да въведе тази програма в национален мащаб, преди да пускане на продукта. Glybera трябва да се доставя само ако медицинските специалисти, участващи в лечението на даден пациент, са получили обучителен пакет и ако предписващият лекар потвърждава, че пациентът е съгласен да участва в регистъра.

Образователният пакет за медицински специалисти трябва да се съгласува с националните компетентни органи преди разпространение и се състои от следните компоненти:

- Информация за продукта (кратка характеристика на продукта, листовка с информация за пациента и сигнална карта на пациента)
- Обучителни материали за медицински специалисти
- Обучителни материали за пациентите
- Дневник на събитията на пациента

1) Обучителни материали за фармацевти, включващи следните ключови елементи за безопасност:

- Подробни указания за получаване и съхраняване на продукта, процедура за подготовка, работа и изхвърляне на Glybera
- Насоки, за да се гарантира, че пациентите получават Сигналната карта на пациента, включена в опаковката.

2) Обучителни материали за лекари и други здравни специалисти, участващи в лечението на пациенти с Glybera, включващи следните ключови елементи за безопасност:

- Указания за безопасна работа, приложение и изхвърляне на Glybera
- Насоки за избора на подходящи пациенти за лечение с Glybera, включващи:
 - необходимостта от генетично изследване, което да се извършва преди започване на лечението, с цел да се определят пациентите, подходящи за лечение
 - това, че по време на инжектиране пациентите не трябва да приемат антиагрегантни или други антикоагулантни лекарствени продукти
 - необходимостта да се изключи инфекция преди започване на имunosупресивно лечение
 - необходимостта всички пациенти да се включат в дългосрочна програма за наблюдение
- Необходимостта от регионална или спинална анестезия

- Насоки за необходимостта от приложение на имуносупресори преди и след лечението
- Насоки за необходимостта от измерване на имунния отговор на изходно ниво и на 6 и 12 месеца след лечението
- Насоки за предотвратяване на рисковете, свързани с Glybera интрамускулни инжекции, включително необходимостта инжекциите да се прилагат под ултразвуков или електрофизиологичен контрол
- Подробни указания за дозата, броя и локализацията на инжекциите
- Насоки за последващото обгрижване на пациента, включително следене на температурата
- Информация за употребата на Glybera и избягване на бременност.
- Необходимостта от предоставяне на обучителни материали за пациентите и искане на тяхното информирано съгласие да бъдат включени в регистъра преди започване на лечението
- Необходимостта за съветване на пациентите относно:
 - необходимостта от и продължителността на бариерна контрацепция
 - да не се даряват нито органи, нито кръв, нито клетки
 - необходимостта от продължаване на диетата с ниско съдържание на мазнини и избягване на употребата на алкохол
 - необходимостта сигналната карта на пациента, включена във всяка опаковка, да се носи от пациента по всяко време
 - използването на дневника на събитията
- Подробности за регистъра на болестта:
 - това, че включването е задължително за пациенти, лекувани с Glybera
 - това, че пациентите, лекувани с Glybera в клинично изпитване, трябва да бъдат включени в регистъра в края на изпитването.
 - това, че, когато е възможно, трябва да бъдат включени пациенти с фамилен липопротеин липазен дефицит, които не са лекувани с Glybera.
 - необходимостта от получаване на информирано съгласие на пациента преди започване на лечението
 - как да бъдат вписвани пациентите в него – включително тези, които не се лекуват с Glybera

3) Обучителни материали за пациенти, лекувани с Glybera, включващи следните ключови елементи за безопасност:

- Информация за процедурата на лечение с Glybera
- Информация за признаците и симптомите, които да бъдат наблюдавани след лечение, включително:
 - информация за признаците и симптомите на намаляване/загуба на ефикасност
 - използването на дневника на събитията и какво трябва да се записва
- Информация за необходимостта от дългосрочно проследяване за Glybera, включително регистъра
- Информация за необходимостта от избягване на бременност
- Съвет относно необходимостта от и продължителността на бариерна контрацепция
- Да не се даряват нито органи, нито кръв, нито клетки
- Съвет относно необходимостта от продължаване на диетата с ниско съдържание на мазнини и избягване употребата на алкохол
- Необходимостта сигналната карта на пациента, включена във всяка опаковка, да се носи от пациента по всяко време

Във всяка лекарствена опаковка ПРУ трябва да осигури сигнална карта на пациента, чийто текст е включен в Приложение III.

Д КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Това е разрешаване за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8, на Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>ПРУ трябва да създаде дългосрочна програма за наблюдение/регистър за болестта, за събиране на информация относно епидемиологията на заболяването и резултатите, свързани с демографията, безопасността и ефективността при пациентите, лекувани с Glybera.</p> <p>Регистърът трябва да функционира в съответствие с договорен протокол.</p> <p>Пациентите, включени в клинични проучвания (СТ-АМТ-010-01, СТ-АМТ 011-01, СТ-АМТ 011-02), трябва да бъдат проследени в регистъра на липопротеин липазен дефицит.</p> <p>Всички пациенти, лекувани с Glybera, трябва да бъдат включени в регистъра и трябва да се извършва системно събиране на данни за обогатяване на базата данни:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) на данните за ефикасност, като биохимични маркери като част от обичайната практика, и честотата и тежестта на панкреатит, и 2) за безопасност, включително имуногенност срещу Glybera и липопротеин липаза. 3) Данни от дневника на храненето и за качеството на живот също трябва да се записват. <p>Диагнозата липопротеин липазен дефицит трябва да се потвърди с генетични изследвания.</p> <p>За всеки лекуван пациент се препоръчва 15-годишно проследяване.</p>	<p>Преди пускане на продукта във всяка страна</p> <p>ПДБ/годишна преоценка</p>

<p>Трябва да бъде избрана оценка на метаболизма на хиломикроните постпрандиално при най-малко 12 пациенти 12 месеца преди и 24 месеца след лечение с Glybera, в допълнение към пациентите, включени в проучването СТ-АМТ.011.02; и осем здрави доброволци във второто проучване.</p> <p>Оценка на имунния отговор в началото, след 6 месеца и 12 месеца при най-малко 12 новолечувани пациенти.</p> <p>Проучванията трябва да функционират в съответствие със съгласуван протокол.</p> <p>В проучванията трябва да се включват най-малко 4 участници годишно, започвайки от юни 2015 г.</p> <p>Резултатите от проучването трябва да се преразглеждат ежегодно.</p>	<p>31 декември 2022 г.</p>
<p>С помощта на валидиран метод за анализ трябва да бъде предоставена преоценка на имунния отговор на всички пациенти, включени в проучване СТ-АМТ-011-01.</p> <p>Анализът, който ще бъде използван в проучването, трябва да се съгласува.</p>	<p>ПДБ/годишна преоценка</p>

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

Blue Box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Glybera 3×10^{12} геномни копия/ml инжекционен разтвор
Алипоген типарвовек

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон съдържа 1 ml разтвор, който може да бъде извлечен, с 3×10^{12} геномни копия (gc) алипоген типарвовек.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Калиев хлорид
Калиев дихидрогенфосфат
Натриев хлорид
Динатриев
фосфат
Захароза
Вода за инжекции
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Специална опаковка за пациента, съдържаща достатъчно количество флакони за да се приложи дозата на всеки пациент
Съдържа също лист, абсорбиращ течности.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интрамускулно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност след първо изтегляне в спринцовките: 8 часа (ако условията позволяват)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Флаконът да се съхранява и транспортира замразен при -25°C до -15°C .

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми.

Неизползаното лекарство трябва да се изхвърля в съответствие с местните правила за генетично модифицирани организми.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61, 1105 BA Амстердам, Нидерландия.

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/791/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

ЕТИКЕТ НА ПРОЗРАЧНА ЗАПЕЧАТАНА ПЛАСТМАСОВА ОПАКОВКА (опаковка от 2 флакона)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Glybera 3×10^{12} геномни копия/ml инжекционен разтвор
Алипоген типарвовек

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

uniQure biopharma B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

За интрамускулно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Да се съхранява замразен при -25°C до -15°C .

Този продукт съдържа генетично модифицирани организми.

Опаковка от 2 флакона

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

ЕТИКЕТ НА ПРОЗРАЧНА ЗАПЕЧАТАНА ПЛАСТМАСОВА ОПАКОВКА (опаковка от 3 флакона)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Glybera 3×10^{12} геномни копия/ml инжекционен разтвор
Алипоген типарвовек

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

uniQure biopharma B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

За интрамускулно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Да се съхранява замразен при -25°C до -15°C .

Този продукт съдържа генетично модифицирани организми.

Опаковка от 3 флакона

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Glybera 3×10^{12} геномни копия/ml инжекционен разтвор
Алипоген типарвовек
За интрамускулно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

Да се съхранява замразен при -25°C до -15°C .

Този продукт съдържа ГМО

Сигнална карта на пациента

Информация на предната част:

Glybera

Сигнална карта на пациента

Индивидуален партиден номер:

Дата на лечение:

Име на лекаря:

Телефонен номер на лекаря:

Кодов номер на пациента:

Производител и притежател на разрешението за употреба:

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61

1105 BA Амстердам

Нидерландия

Информация на задната част:

Информация за пациента: Носете тази карта със себе си по всяко време! Представете тази карта на медицинските специалисти (лекар, медицинска сестра) при консултация или постъпване в болница!

Информация за медицинските специалисти: Притежателят на тази карта е получил Glybera, лекарствен продукт за генна терапия за фамилен липопротеин липазен дефицит, съдържащ генетично модифицирани организми. Glybera е разрешен само за еднократно лечение и не трябва да се прилага повторно. При съобщаване на възможни нежелани реакции, моля включете индивидуалния номер на партидата, отпечатан върху предната част на тази карта. Притежателят не трябва да дарява кръв, органи или тъкани и трябва да използва бариерен метод на контрацепция най-малко 12 месеца след лечението с Glybera.

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

Glybera 3 × 1012 геномни копия/ml инжекционен разтвор Алипоген типарвовек (Alipogene tiparvovect)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.
- Вашият лекар ще Ви даде карта на пациента. Прочетете я внимателно и следвайте съответните инструкции.
- Трябва да представите тази карта на медицинските специалисти (лекар, медицинска сестра) при консултация или постъпване в болница. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Glybera и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да Ви бъде приложен Glybera
3. Как се прилага Glybera
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Glybera
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Glybera и за какво се използва

Glybera съдържа алипоген типарвовек, продукт за генна терапия, чието действие се изразява в доставяне на ген в организма за коригиране на генетичен дефицит. Принадлежи към група лекарства, наречени липид-модифициращи средства.

Glybera се използва за лечение на определено наследствено заболяване, познато като „липопротеин липазен дефицит“.

Липопротеин липазата е естествено образувано в организма вещество (наречено ензим), което контролира нивата на определени мазнини в кръвта. При липопротеин липазен дефицит този ензим липсва поради генетичен дефект. При хората, които са засегнати от това заболяване, се наблюдават много високи нива на мазнини в кръвта (хиперхиломикронемия).

Glybera се използва за лечение на възрастни пациенти с диагноза липопротеин липазен дефицит, страдащи от тежки или многократни епизоди на панкреатит, въпреки ограничението на мазнини в диетата. Диагнозата на липопротеин липазен дефицит трябва да се потвърди с генетични изследвания. Glybera ще Ви бъде приложен само ако в кръвта Ви могат да бъдат открити нива на липопротеин липазен протеин.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Glybera

Не приемайте Glybera

- ако сте алергични към алипоген типарвовек или към някоя от останалите съставки на Glybera
- (изброени в точка 6 „Допълнителна информация“).
- ако имунната Ви система не функционира правилно
- ако имате повишен риск от кървене и/или мускулно заболяване
- ако приемате перорални контрацептиви

Ако някое от изброените по-горе се отнася до Вас или ако не сте сигурни, моля посъветвайте се с Вашия лекар, преди да получите Glybera.

Предупреждения и предпазни мерки

- Важно е напълно да разбирате ползите и рисковете, свързани с лечението, като обсъдите това с Вашия лекар
- Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате каквато и да било активна инфекция, преди да получите лекарствата, които ще Ви бъдат дадени за потискане на имунната система (имуносупресори) и преди да получите Glybera. Вижте също точка 3 „Как се прилага Glybera“.
- Glybera е продукт за генна терапия. Съдържа генетично модифицирани организми. След лечение с Glybera не дарявайте кръв, органи, тъкани или клетки за трансплантация, за да се избегне разпространението на клетки, които съдържат лекарството.
- Информирайте Вашия лекар, ако страдате от диабет.
- Трябва да продължите да спазвате диета с ограничен прием на мазнини и да се въздържате от употреба на алкохол. Хора, на които е поставена диагноза липопротеин липазен дефицит, се съветват да внимават с диетата, както преди, така и след терапията с Glybera. Те трябва да ограничат приема на „нормални хранителни мазнини“ и не трябва да употребяват алкохол.

Допълнителни изследвания за проследяване

Малки количества кръв ще бъдат взети преди лечението, 6 месеца и 12 месеца след лечението, за да се измери как имунната (защитната) Ви система реагира на лечението с Glybera.

Деца и юноши

Glybera не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Glybera

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. По специално, **преди** да Ви бъде приложен Glybera, информирайте Вашия лекар, ако приемате:

- Лекарство, влияещо на кръвосъсирването напр. ацетилсалицилова киселина (например аспирин), вещество, съдържащо се в много лекарства, използвани за облекчаване на болката и понижаване на температурата, както и лекарства, използвани за предотвратяване на съсирването на кръвта, например антикоагуланти, такива като варфарин, хепарин. Тези лекарства не трябва да се приемат поне една седмица преди инжекциите в краката или един ден след инжекциите. Приемът на тези лекарства преди или по време на приложението на Glybera може да причини нежелано образуване на синини или кървене на местата на инжектиране.
- Перорални контрацептивни средства (вж. точка 2 „Не приемайте Glybera“)

Glybera с алкохол

На хората с диагноза липопротеин липазен дефицит се препоръчва да бъдат внимателни с диетата, както преди, така и след лечение с Glybera; те не трябва да употребяват алкохол.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Обикновено Glybera не се препоръчва за употреба по време на бременност. Данните за безопасността на Glybera при бременни жени са много ограничени.

- Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Вашият лекар ще прецени ползите за Вас и рисковете за Вашето бебе при прием на Glybera, докато сте бременна.
- Използвайте подходяща бариерна контрацепция като презервативи, за да избегнете бременност по време на лечението и поне 12 месеца след лечението. Не приемайте перорални контрацептиви, тъй като има вероятност те да влошат Вашето заболяване. Използвайте презервативи, за да се намали колкото може повече вероятното количество Glybera, което би могло да се предаде на/от Вашия партньор.
- Ако забременеете по време на лечението с Glybera, информирайте Вашия лекар.

Не е известно дали Glybera преминава в кърмата. Не се препоръчва кърмене по време на лечение с Glybera.

Пациентите от мъжки пол трябва да използват презервативи поне 12 месеца след инжектирането на Glybera. Употребата на презервативи ще намали количеството на Glybera, което може да остане в тялото на жената.

Шофиране и работа с машини

Често след приложение на Glybera се наблюдава замаяване. Трябва да вземете това предвид при шофиране или работа с машини. Посъветвайте се с Вашия лекар за това.

Важна информация относно някои от съставките на Glybera

Glybera съдържа натрий и калий. Количеството натрий и калий, което може да приемете, зависи от броя инжекции, от които се нуждаете. Вашият лекар ще установи това в зависимост от теглото Ви.

Трябва да имате това предвид, ако сте на диета с контролиран прием на натрий.

Това лекарство съдържа калий под 1 mmol (39 mg) при прилагане на 27 инжекционни места до 60 инжекционни места, т.е. на практика не съдържа калий.

3. Как се прилага Glybera

Лечението с Glybera ще се ръководи от лекар, специализиран в лечението на пациенти, засегнати от

Вашата болест и ще Ви бъде приложено от подходящо квалифициран и обучен лекар или сестра.

Glybera ще Ви бъде приложен като еднократно лечение в болнична обстановка. Тогава ще бъде направена серия от инжекции (27 до 60 инжекции), разпределени в мускулите на горната и долна част на краката. Дозата, от която се нуждаете, зависи от теглото Ви и е изчислена от Вашия лекар.

Поради големия брой инжекции, които ще получите по време на приложението на Glybera, ще Ви бъде направена или регионална упойка в гръбнака (която ще намали чувствителността само

на краката Ви), или по-локализирана упойка преди инжектирането на Glybera. Вашият лекар ще разговаря с Вас относно упойката и начина, по който ще бъде направена.

След като Ви бъде приложен Glybera, може да забележите, че краката Ви имат жълт цвят. Това може да се случи, ако за почистване (стерилизиране) на краката Ви преди прилагане на лекарството се използва йод. Това ще изчезне след кратко време. Ще трябва да останете в болницата още няколко часа или през нощта, за да е сигурно, че нямате никакви нежелани реакции, свързани с лекарството или упойката.

Glybera трябва да се прилага само като еднократно лечение. Не се препоръчва повторно приложение на Glybera след това първо лечение.

Важно е при първо приложение на Glybera, имунната (защитната) Ви система да не бъде активирана. За да се избегне това, Вашият лекар ще предпише и лечение, което ще потисне имунната система (лекарства, познати като имunosупресори), което се започва 3 дни преди инжектирането на Glybera и продължава 12 месеца след това. Примери за имunosупресори са циклоспорин и микофенолат мофетил. Освен това трябва да се приложи метилпреднизолон половин час преди приложението на Glybera. Важно е да приемате тези лекарства според даденото предписание. Не прекъсвайте приема на тези лекарства без да се посъветвате с Вашия лекар.

Моля поискайте от Вашия лекар повече информация за точния имunosупресор, който ще приемате.

Ако сте получили повече от необходимата доза Glybera

Тъй като това лекарство Ви се прилага от лекар, малко вероятно е да Ви бъде приложено прекалено много. Ако получите две дози на едно място на инжектиране по погрешка, това може да доведе до по-силна местна реакция като поява на синини или повишена чувствителност. Вашият лекар ще предприеме съответното лечение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Glybera може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- болка в крака(та) (болка в крайниците)
- повишена телесна температура
- уморяемост (умора)
- главоболие
- поява на синини, дължащи се на инжекциите в мускулите на горната и долната част на краката. Те са само с кратка продължителност.
- повишено ниво в кръвта на мускулния ензим креатин киназа

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- коремна болка
- гадене
- запек
- втрисане
- повишена температура
- болка в мускулите и ставите, болки и скованост

- затруднено дишане, болка в гърдите при вдишване и сърцебиене, които могат да се дължат на блокиране на главния кръвоносен съд на белия дроб
- чувство на парене
- високо кръвно налягане
- мравучкане
- задръжка на вода
- намален апетит
- замайване
- обрив по кожата
- мускулни спазми
- прималяване
- окосмяване
- дискомфорт на мястото на инжектиране, оток, обрив и болка

Нежелани реакции свързани с Вашите имunosупресори

Като допълнение към приема на Glybera, ще получите лекарства, наречени имunosупресори (вж. точка 3 „Как се прилага Glybera“). Важно е да попитате Вашия лекар относно нежеланите реакции, свързани с тези лекарства. Вашият лекар трябва да Ви даде копие от листовката с информация за пациента (като тази) за имunosупресорите, които ще трябва да приемате. Не прекъсвайте приема на тези лекарства без да се посъветвате с Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Glybera

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след "Годен до". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Флаконите трябва да се съхраняват и транспортират замразени при -25°C до -15°C .

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Лекарственият продукт трябва да се използва незабавно след размразяване. Ако не се използва незабавно, флаконите трябва да се съхраняват в хладилник при 2°C до 8°C , защитени от светлина, максимално до 8 часа.

Ако не се съхранява в хладилник, лекарственият продукт може да се съхранява в спринцовки при температури, не по-високи от 25°C , защитени от светлина, максимално до 8 часа.

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми и трябва да се изхвърля в съответствие с местните правила за такива лекарства.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Glybera

Активното вещество е алипоген типарвовек.

Всеки флакон алипоген типарвовек съдържа 1 ml разтвор, съдържащ 3×10^{12} геномни копия (gc).

Всяка специална опаковка за пациента съдържа достатъчно количество флакони, за да се приложи на всеки пациент доза от 1 x 1012 gc/kg телесно тегло.

Другите съставки са динатриев фосфат, калиев хлорид, калиев дихидроген фосфат, натриев хлорид, захароза и вода за инжекции.

Как изглежда Glybera и какво съдържа опаковката

Glybera е бистър до леко опалесцентен, безцветен инжекционен разтвор, който се доставя в прозрачен стъклен флакон със силиконизирана капачка и чупеца се при повдигане обкатка.

Всяка формована прозрачна запечатана пластмасова опаковка съдържа 2 или 3 отделни флакона и абсорбиращ течности лист. Външната картонена кутия съдържа различен брой опаковки, в зависимост от конкретната необходима за пациента доза според телесното тегло на пациента.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

uniQure biopharma B.V., Meibergdreef 61, 1105 BA Амстердам, Нидерландия.

Производител

uniQure biopharma B.V., Meibergdreef 61, 1105 BA Амстердам, Нидерландия.

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Chiesi SA/NV

Tél/Tel: +32 2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi SA/NV

Tél/Tel: +32 2 788 42 00

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.:++36-1-429 1060

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A

Tel: + 39 0521 2791

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: +31 0 70 413 20 80

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE

Τηλ: + 30 210 6179763

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

España

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

France

Chiesi SAS
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Ltd
Tel: + 44 0161 4885555

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: + 46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: + 46 8 753 35 20

United Kingdom

Chiesi Ltd
Tel: + 44 0161 4885555

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Терапия с Glycerb трябва да се предписва и прилага под наблюдението на лекар с опит при лечението на пациенти с липопротеин липазен дефицит и приложение на генна терапия, в

тясна консултация с пациента. По време на приложението на Glybera трябва винаги да има на непосредствено разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилактично събитие след прилагането на лекарството .

Дозировка

Максималната обща доза при приложение на Glybera е 1×10^{12} gc/kg телесно тегло.

Glybera е разрешен само за еднократно лечение. Липсват налични данни относно повторно приложение на Glybera, затова Glybera не трябва да се прилага повторно.

Glybera се прилага като еднократна серия от интрамускулни инжекции в краката. Дозата на мястото на инжектиране е $1,5 \times 10^{12}$ gc или 0,5 ml от инжекционния разтвор. Трябва да се използва по една спринцовка от 1 ml с ясно обозначени обеми от 0,5 ml за всяко място на инжектиране. Обемите за място на инжектиране не трябва да надхвърлят 0,5 ml. Спринцовките не трябва да се използват повече от един път.

Лечението трябва да се проследява чрез измерване на неутрализиращи антитела и Т-клетъчен отговор срещу AAV1 и LPLS^{447X} и Т-клетъчен отговор в началото, както и на 6 и 12 месеца след лечението.

Glybera трябва да се прилага при потвърдена диагноза липопротеин липазен дефицит от подходящ генетичен тест.

Броят на флаконите се изчислява въз основа на теглото на пациента, определено до най-близкото цяло число в kg. Теглото на пациента трябва да се раздели на 3 и полученото число да се закръгли до следващото по-високо цяло число. Това е броят на флаконите, който трябва да се отпуснат.

Броят на местата на инжектиране и броят на спринцовките се изчислява въз основа на теглото на пациента, определено до най-близкото цяло число в kg. Теглото на пациента трябва да се раздели на 3, след това без закръгляне това число се умножава по 2 и се закръгля до следващото по-високо цяло число. Това число е броят местата на инжектиране и общият брой на спринцовките (всяка напълнена с 0,5 ml), необходими за приложение на обем 0,5 ml на мястото на инжектиране за лечението на пациента.

В таблицата по-долу са дадени примери на типични дозови схеми на базата на телесното тегло на пациента:

Телесно тегло (kg)	Брой флакони (1 ml)	Брой спринцовки от 1 ml (всяка напълнена с 0,5 ml)	Брой инжекционни места
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

Препоръчва се прилагането на имunosупресори по схема да се започне три дни преди приложението на Glybera и да продължи до 12 седмици след това: циклоспорин (3 mg/kg/ден) и

микофенолат мофетил (2 x 1 g/ден).

Като допълнение, половин час преди Glybera трябва да се приложи интравенозна болусна инжекция на метилпреднизолон 1 mg/kg.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Glybera при деца и юноши под 18 години не са установени. Липсват данни.

Пациенти в старческа възраст

Опитът при употребата на Glybera при лица в старческа възраст е ограничен. Не се изисква промяна на дозата при пациенти в старческа възраст.

Може да се наложи промяна на дозата имunosупресори.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Опитът при употребата на Glybera при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане е ограничен.

Не се изисква промяна на дозата на Glybera.

Начин на приложение

След интрамускулна инжекция, пациентът ще получи поредица от инжекции от 0,5 ml (една инжекция на спринцовка), разпределени върху мускулите на горната и долната част на двата крака, при асептични условия, като използване на йод.

Поради броя на необходимите инжекции, преди интрамускулно приложение се препоръчва спинална или регионална анестезия. Вместо това, в случай на противопоказание за такава процедура се препоръчва дълбоко седиране.

При никакви обстоятелства Glybera не трябва да се прилага втресъдово.

Препоръчва се ултразвуково или електрофизиологично контролиране на инжекциите, за да се осигури интрамускулно инжектиране.

Инструкции за употреба, работа и изхвърляне

Направете справка с местните насоки за биологична безопасност, които се прилагат при работа и изхвърляне на лекарствени продукти, съдържащи генетично модифицирани организми.

Работните площи и материали, които вероятно са били в контакт с Glybera, трябва да се обеззаразят с подходящи вируцидни дезинфектанти с действие върху вируси, които нямат обвивка (като тези, които освобождават хипохлорит и хлор) в продължение най-малко на 10 минути.

Подготовка на Glybera за приложение

След като се изчисли количеството Glybera, което трябва да се приложи (вж. точка дозировка) извадете точния брой флакони за еднократна употреба от фризера, приблизително 30-45 минути преди пълненето на спринцовката, за да се темперират при стайна температура (15°C до 25°C).

След размразяване всеки флакон трябва да се обърне внимателно два пъти, за да се осигури равномерно смесване. Флаконите трябва да се огледат за наличие на частици и промяна в цвета. Бистрият до леко опалесцентен и безцветен разтвор не трябва да съдържа видими частици. Трябва да се използват само бистри и безцветни разтвори без видими частици. Ако флаконът е повреден, спринцовките за инжекция не трябва да се приготвят и процедурата по инжектиране трябва да се отложи и планува отново. Притежателят на разрешението за употреба трябва да бъде уведомен незабавно.

Glybera се доставя в специфична за пациента опаковка, съдържаща точния брой флакони, изчислен въз основа на теглото на пациента.

Изчисленият брой спринцовки трябва да се напълнят от размразените флакони, да се надпишат и поставят в контейнер, защитен от светлина, подходящ за пренасяне до стаята, в която ще бъдат направени интрамускулните инжекции на пациента.

За да се избегне инжектиране на частици от гумената запушалка поради две изтегляния, трябва да се използва една игла за изтегляне от флакона (която да стои в гумената запушалка) и отделна игла за всяка спринцовка.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба