

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojave vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Glybera 3×10^{12} genomskih kopija/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Alipogen tiparvovek sadrži humani gen za lipoproteinsku lipazu, varijanta LPL^{S447X} u vektoru. Vektor je sastavljen od proteinskog omotača, dobivenog iz adeno-asociranog virusnog serotipa 1 (AAV1), promotora citomegalovirusa (CMV), elementa za posttranskripcijsku regulaciju virusa hepatitisa svisca i inverznih terminalnih ponavljanja, dobivenih iz serotipa AAV2. Alipogen tiparvovek je dobiven uporabom stanica insekta i rekombinantne bakulovirusne tehnologije.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedna bočica alipogen tiparvoveka sadrži 1 ml otopine, koja se može izvući, i sadrži 3×10^{12} genomskih kopija (gk).

Svako za bolesnika specifično pakiranje sadrži dovoljnu količinu bočica za primjenu doze od 1×10^{12} LPL^{S447X} gk/kg tjelesne težine bolesnika.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Lijek sadrži 47,5 mg natrija po primjeni na 27 mjesta injiciranja do 105,6 mg natrija po primjeni na 60 mjesta injiciranja.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra do blago opalescentna, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Glybera je indicirana za odrasle bolesnike s dijagnosticiranom obiteljskom deficijencijom lipoproteinske lipaze (LPLD) i teškim ili ponavljanim upalama gušterače usprkos ograničenom unosu masnoće prehranom. Dijagnozu LPLD-a treba potvrditi genetičkim testiranjem. Indikacija je ograničena na bolesnike s utvrđenim razinama proteina LPL (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Glybera se mora primjenjivati samo ako je dijagnoza LPLD potvrđena odgovarajućim genetskim testiranjem (vidjeti dio 5.1).

Terapija Glyberom mora biti propisana i primjenjivana pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u liječenju bolesnika s LPLD-om i u primjeni genske terapije, pri čemu se mora o svemu posavjetovati s bolesnikom. Tijekom primjene Glybere uvijek mora biti odmah dostupna prikladna medicinska

terapija i nadzor za slučaj anafilaktičkog događaja nakon primjene.

Doziranje

Najveća ukupna doza Glybere za primjenu je 1×10^{12} gk/kg tjelesne težine.

Glybera je odobrena samo za jednokratno liječenje. Nema podataka o ponovnoj primjeni Glybere, zato se Glybera ne smije ponovno primjenjivati.

Glybera se primjenjuje kao jednokratni niz intramuskularnih injekcija u noge. Doza po mjestu injiciranja je $1,5 \times 10^{12}$ gk, ili 0,5 ml otopine za injiciranje. Za svako mjesto injiciranja mora se koristiti štrcaljka od 1 ml s jasnim oznakama volumena od 0,5 ml. Volumeni po injekciji ne smiju biti veći od 0,5 ml. Štrcaljke se smiju koristiti samo jednom.

Liječenje se mora pratiti određivanjem neutralizirajućih protutijela i odgovora T-limfocita na AAV1 i LPL^{S447X} te određivanjem odgovora T-limfocita na početku terapije, kao i nakon 6 i 12 mjeseci liječenja.

Pri izračunu broja bočica, bolesnikova se tjelesna težina zaokruži na najbliži cijeli kilogram. Bolesnikova tjelesna težina mora se podijeliti s 3 i zaokružiti na sljedeći viši cijeli broj. Tako je određen broj bočica koji se mora primijeniti.

Pri izračunu broja mjesta injiciranja i broja štrcaljki, tjelesna težina bolesnika zaokruži se na najbliži cijeli kilogram. Bolesnikova tjelesna težina mora se podijeliti s 3, zatim taj broj bez zaokruživanja pomnožiti s 2 i zaokružiti na sljedeći viši cijeli broj. Tako se dobije broj mjesta injiciranja i ukupan broj potrebnih štrcaljki (svaka napunjena sa 0,5 ml) za liječenje bolesnika.

Primjeri tipičnih rasporeda doze na temelju tjelesne težine bolesnika prikazani su u donjoj tablici:

Tjelesna težina (kg)	Broj bočica (1 ml)	Broj štrcaljki od 1 ml (svaka napunjena sa 0,5 ml)	Broj mjesta injiciranja
40	14	27	27
50	17	34	34
60	20	40	40
65	22	44	44
70	24	47	47
75	25	50	50
80	27	54	54
90	30	60	60

Počevši tri dana prije primjene i tijekom 12 tjedana nakon primjene Glybere mora se primijeniti imunosupresivna terapija: preporučuje se ciklosporin (3 mg/kg/dan) i mofetilmikofenolat (2 x 1 g/dan).

Pored toga, pola sata prije injiciranja Glybere mora se primijeniti intravenski bolus s 1 mg/kg metilprednizolona (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Glybere u djece i adolescenata ispod 18 godina starosti nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Kod starijih osoba, iskustvo s primjenom Glybere je ograničeno. Nije potrebno prilagođavati dozu Glybere u starije populacije.

Možda će biti potrebno prilagoditi dozu imunosupresivnog lijeka.

Oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije

Iskustvo s primjenom Glybere u bolesnika s bubrežnim ili jetrenim oštećenjem je ograničeno. Nije potrebno prilagoditi dozu Glybere.

Način primjene

Pri intramuskularnom injiciranju, bolesnik će primiti višestruke injekcije od 0,5 ml (jedno injiciranje po štrcaljki), raspoređene po mišićima natkoljenica i potkoljenica, u aseptičkim uvjetima, na primjer uporabom joda.

Prije intramuskularne primjene, zbog velikog broja potrebnih injekcija, preporučuje se spinalna ili regionalna anestezija. Ako je ona kontraindicirana, preporučuje se duboka sedacija.

Glybera se ne smije nikada injicirati intravaskularno (vidjeti dio 4.4).

Kako bi se osiguralo intramuskularno injiciranje, preporučuje se ultrazvučni ili elektrofiziološki nadzor injiciranja.

Za uputu o uporabi, rukovanju i zbrinjavanju, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari Glybere navedenih u dijelu 6.1.
- Imunodeficijencija
- Bolesnici s povećanim rizikom od krvarenja (kao što je trombocitopenija) i s bolešću mišića (kao što je miozitis) ne smiju se liječiti zbog velikog broja potrebnih intramuskularnih injekcija.
- Antitrombocitni ili drugi antikoagulantni lijekovi ne smiju se primjenjivati istodobno s Glyberom u trenutku injiciranja i najmanje jedan tjedan prije ili jedan dan nakon injekcije.
- Uporaba oralnih kontraceptiva (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme. Moraju se pratiti lokalne smjernice za biološku sigurnost, koje vrijede za takve lijekove (vidjeti dio 6.6).

Glybera se smije primjenjivati samo kod bolesnika s masom proteina LPL koja je najmanje 5% od normalne vrijednosti. Masu proteina LPL treba odrediti metodom ELISA ili ekvivalentnim metodama. Masu proteina LPL treba izmjeriti u krvnom uzorku bolesnika i usporediti s kontrolnim uzorkom zdravih dobrovoljaca.

Prehrana

Liječenje Glyberom ne uklanja atake akutnog pankreatitisa. Bolesnicima se savjetuje da nastave svoju dijetu s niskim sadržajem masnoća i da ne konzumiraju alkohol.

Bolesnici s dijabetesom

Malo je raspoloživih podataka o bolesnicima s dijabetesom. Diabetes mellitus je uobičajen kod bolesnika koji imaju najteže simptome LPLD-a. Liječnik mora pažljivo razmotriti mogućnost liječenja bolesnika s dijabetesom koji boluju od LPLD-a.

Imunosupresivni lijekovi (vidjeti dio 5.2)

Neposredno prije uvođenja imunosupresivne terapije i prije injiciranja Glybere, mora se provjeriti ima li bolesnik simptome aktivne infektivne bolesti bilo koje prirode, a u slučaju da takva infekcija postoji, potrebno je početak liječenja odgoditi dok bolesnik ne ozdravi.

Tromboembolijski događaji

LPLD predstavlja stanje hiperviskoznosti/hiperkoagulacije. Spinalna anestezija i višekratne intramuskularne injekcije mogu dodatno povećati rizik od (trombo) embolijskih događaja tijekom i odmah nakon primjene Glybere. Prije primjene Glybere preporučuje se procjena profila rizika svakog pojedinog bolesnika. Pridržavajte se lokalnih ili međunarodnih smjernica za profilaksu (vidjeti također dio 4.5).

Darivanje stanica i tkiva

Liječeni bolesnici ne smiju darivati krv, organe, tkiva i stanice za transplantaciju. Te informacije sadrži i kartica Glybere s upozorenjima za bolesnika.

Serumska kreatin kinaza

U bolesnika koji primaju Glyberu može doći do povećanja aktivnosti serumske keratin kinaze što se očituje oko 2 tjedna nakon primjene, s vršnom vrijednosti oko 8. tjedna, a zatim se do 26. tjedna vraća na početne vrijednosti. Kod jednog se bolesnika javila mioglobinurija povezana s povećanom aktivnosti serumske keratin kinaze.

Biopsije mišića, koje su napravljene do 52 tjedna nakon primjene Glybere pokazuju infiltraciju limfocita i makrofaga. Nisu poznate dugoročne posljedice ove stanične infiltracije.

Sadržaj natrija i kalija

Ovaj lijek sadrži 47,5 mg natrija po primjeni na 27 mjesta injiciranja do 105,6 mg natrija po primjeni na 60 mjesta injiciranja. O tome treba voditi računa u bolesnika na dijeti s ograničenim unosom natrija.

Lijek sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po primjeni na 27–60 mjesta injiciranja, tj. sadrži zanemarivu količinu kalija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija, izuzev pretkliničkih i kliničkih ispitivanja s mofetilmikofenolatom i ciklosporinom.

Antitrombocitni ili drugi antikoagulantni lijekovi ne smiju se primjenjivati istodobno s Glyberom u trenutku injiciranja. Prije primjene Glybere moraju se korigirati parametri hemostaze. Antitrombocitni ili drugi antikoagulantni lijekovi ne smiju se primjenjivati najmanje jedan tjedan prije ili jedan dan nakon injiciranja u noge (vidjeti dio 4.3).

Uporaba oralnih kontraceptiva je kontraindicirana u bolesnika s LPLD-om (vidjeti dio 4.3) jer bi se mogla pogoršati postojeća bolest.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste pouzdane fizičke kontracepcijske metode u skladu sa smjernicama za imunosupresivne lijekove najmanje 12 mjeseci od početka liječenja (9 mjeseci nakon završetka uzimanja imunosupresivnih lijekova). Uporaba barijernih kontracepcijskih sredstava se zato preporučuje najmanje 12 mjeseci nakon primjene Glybere.

Uporaba oralnih kontraceptiva kontraindicirana je u bolesnika s LPLD-om (vidjeti dio 4.3), jer može pogoršati postojeću bolest.

Kod muških bolesnika, uključujući i bolesnike koji su podvrgnuti vazektomiji, preporučuje se uporaba barijernih kontracepcijskih metoda najmanje 12 mjeseci nakon primjene Glybere.

Trudnoća

Raspoloživi podaci o trudnicama koje su izložene Glyberi vrlo su ograničeni. Ispitivanja na

životinjama nisu pokazala štetne učinke Glybere na trudnoću ili na razvoj zametka/ploda (vidjeti dio 5.3).

Glybera se ne smije primjenjivati u trudnica, osim ako su moguće koristi za majku veće od potencijalnog rizika za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Glybera majčinim mlijekom. Glybera se ne smije davati ženama koje doje, sve dok dojenje traje.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o djelovanju Glybere na plodnost. Učinci na plodnost muškaraca i žena nisu procijenjeni u ispitivanjima na životinjama.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Glybera malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, no nakon primjene Glybere često je zapažena omaglica (vidjeti dio 4.8). Bolesnike kod kojih se pojavi omaglica treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljena nuspojava bila je bol u ekstremitetu, koja se pojavila u približno trećini bolesnika. Kod jednog bolesnika je postavljena dijagnoza plućne embolije 7 tjedana nakon terapije. S obzirom na malu populaciju bolesnika i veličinu kohorti, opažene nuspojave i ozbiljne nuspojave ne predstavljaju potpunu sliku o značaju i učestalosti tih događaja.

Tablični popis nuspojava

Dolje navedene nuspojave u skladu su s MedDRA klasifikacijom organskih sustava i učestalosti. Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjeni apetit
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Osjećaj žarenja, omaglica, mravinjanje, presinkopa
Krvožilni poremećaji		Hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja		Dispneja pri naporu, plućna embolija
Poremećaji probavnog sustava		Bol u abdomenu, mučnina, konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Abnormalan rast dlaka, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u ekstremitetu	Artritis, nelagoda u udu, mišićni spazmi, istegnuće mišića, mišićno-koštana ukočenost, mialgija, bol u mišićima, bol u vratu, osjećaj težine, akutni miozitis i kronični miozitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor, hipertermija	Zimica, bol na mjestu injiciranja, periferni edem, pireksija
Pretrage	Povećana aktivnost serumske keratin kinaze	

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Kontuzija	Nelagoda na mjestu injiciranja, edem na mjestu injiciranja, svrbež na mjestu injiciranja
---	-----------	--

Imunogenost

Usprkos uporabi imunosupresivnih lijekova, zapažen je imunološki odgovor.

U kliničkim ispitivanjima Glybere, kod 18 od 27 ispitanika bila su prisutna protutijela na proteinsku ovojnici adeno-asociranog virusa (AAV) prije liječenja; nakon primjene Glybere, u svih ispitanika pojavila su se ili povećala protutijela na AAV. Klinički značaj odgovora protutijela nije poznat (vidjeti dio 4.2 o ponovnoj primjeni).

Test neutralizacije nije korišten.

Odgovor T-limfocita na AAV otkriven je samo nakon liječenja u približno polovici ispitanika. Ni kod jednog ispitanika nije otkriven odgovor T-limfocita na LPL.

Nisu se pojavile ozbiljne nuspojave povezane s Glyberom ili imunosupresijom, izuzev jednog slučaja vrućice (39,9 °C) u ispitivanju CT-AMT-011-01, koja je nestala unutar jednog dana.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Pretklinička ispitivanja s dozama koje su bile deset puta veće od preporučene doze (1×10^{13} gk/kg) nisu pokazala nepoželjne opće znakove ili simptome. U slučaju predoziranja, preporučuje se simptomatsko i suportivno liječenje koje treba odrediti liječnik.

U slučaju da se na isto mjesto injiciranja greškom primijene dvije doze, to može prouzročiti težu lokalnu reakciju, kao što je nastanak modrica ili preosjetljivost.

Lokalna bol ili preosjetljivost mogu se zbrinuti simptomatskim liječenjem, kao što je primjena lokalnih ili sistemskih sredstava za ublažavanje bolova.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji modificiraju lipide, drugi pripravci koji modificiraju lipide, ATK oznaka: C10AX10.

Mehanizam djelovanja

Glybera sadrži humani gen za lipoproteinsku lipazu varijanta LPL^{S447X} u vektoru od adeno-asociranog virusnog serotipa 1 (AAV1) koji je usmjeren na mišić. Glybera se injicira kao jednokratni niz u mišiće donjih ekstremiteta gdje je preuzimaju miociti. Elementi vektora odabrani su tako da se pospješi ekspresija gena LPL^{S447X}, s preuzimanjem staničnih mehanizama ekspresije te miociti proizvode proteinski produkt transgena LPL^{S447X}, bez mogućnosti da se sam vektor reproducira.

Farmakodinamički učinci

Lipoproteinska lipaza je ključni enzim „prvog koraka“ u metabolizmu lipoproteina nakon unosa masnoća s prehranom. U kliničkim ispitivanjima, u pojedinih bolesnika opaženo je prolazno smanjenje triglicerida u trajanju do 12 tjedana. Osim toga, Glybera omogućuje ekspresiju proteina LPL u mišiću u koji je injicirana, na što ukazuje poboljšanje u postprandijalnom metabolizmu hilomikrona koji je opažen u manjoj podskupini bolesnika.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornost i sigurnost Glybere ocijenjene su u tri intervencijska klinička ispitivanja s

AAV1-LPL^{S447X} u ispitanika s LPLD-om.

Dvama od navedenih kliničkih ispitivanja prethodila su prospektivna opservacijska ispitivanja u kojima je ocijenjena razina triglicerida (TG) natašte te simptomi i znakovi LPLD-a kod ispitanika na dijeti s niskim sadržajem masnoća. Strogo pridržavanje ograničenog unosa masnoća u prehrani bilo je teško.

U kliničkim ispitivanjima Glybere korištena je standardna genetska analiza (sekvenciranje). Za potvrđivanje dijagnoze mora se koristiti odgovarajući test s oznakom CE ili potpuno sekvenciranje gena.

Kliničko ispitivanje CT-AMT-010-01

U 12-tjednom otvorenom ispitivanju s postupnim povećavanjem doze, AAV1-LPL^{S447X} je primijenjen u 8 bolesnika s LPLD-om (1×10^{11} gk do 3×10^{11} gk po kg tjelesne težine, intramuskularno). Nisu se pojavili ozbiljni štetni događaji povezani s lijekom i nije opažena toksičnost koja bi zahtijevala ograničenje doze. U polovice ispitanika opažen je odgovor T-limfocita na vektor. U usporedbi s razdobljem prije injiciranja, kod svih bolesnika zabilježeno je prolazno i varijabilno smanjenje medijana razina triglicerida.

Kliničko ispitivanje CT-AMT-011-01

Cilj otvorenog ispitivanja s postupnim povećavanjem doze bio je ocijeniti sigurnosni profil i smanjenje razina triglicerida (TG) u plazmi natašte 12 tjedana nakon injiciranja Glybere u 14 bolesnika s LPLD-om. U glavnom 12-tjednom razdoblju ispitivanja, svi su bolesnici bili na kontroliranoj dijeti s niskim sadržajem masnoća. Prva 2 bolesnika uključena u ispitivanje primila su dozu od 3×10^{11} gk/kg, sljedeća 4 bolesnika primila su dozu od 3×10^{11} gk/kg s imunosupresivnom terapijom (peroralni ciklosporin i peroralni mofetilmikofenolatom počevši od dana nakon injiciranja Glybere do 12. tjedna), a zadnjih 8 bolesnika primilo je dozu od 1×10^{12} gk/kg s imunosupresivnom terapijom. Odgovori T-limfocita bez kliničkih posljedica opaženi su u približno polovice bolesnika. Na temelju podataka o trigliceridima čini se da je najoptimalnija doza 1×10^{12} gk/kg.

Kliničko ispitivanje CT-AMT-011-02

To je otvoreno ispitivanje alipogen tiparoveka s fiksnom dozom 1×10^{12} gk/kg tjelesne težine, koja je primijenjena u jednom nizu intramuskularnih injekcija. U studiju je bilo uključeno pet prikladnih ispitanika, koji su svi primali alipogen tiparovek. Ispitanici su primali također dnevnu peroralnu dozu od 3 mg/kg/dan ciklosporina i 2 g/dan mofetilmikofenolata, što je započelo tri dana prije primjene alipogen tiparoveka i trajalo do 12. tjedna. Bolesnici su 30 minuta prije injiciranja alipogen tiparoveka primili jednokratni intravenski bolus metilprednizolona (1 mg/kg tjelesne težine). Kod jednog bolesnika je postavljena dijagnoza plućne embolije 7 tjedana nakon terapije. Kod pojedinih bolesnika opaženo je prolazno smanjenje triglicerida u trajanju do 12 tjedana. Nakon tog razdoblja, razine triglicerida vratile su se na početne vrijednosti. Dokazivo poboljšanje u postprandijalnom metabolizmu hilomikrona pokazalo se kod 5/5 bolesnika do 14. tjedna i kod 3/3 bolesnika, koji su praćeni 52 tjedna.

Svim intervencijskim ispitivanjima uslijedila su dugotrajna ispitivanja praćenja. Bolesnici u ispitivanju CT-AMT-010-01 praćeni su do 5 godina ($n = 6$) nakon primjene terapije, bolesnici u ispitivanju CT-AMT-011-01 do 5 godina ($n = 13$), a bolesnici u ispitivanju CT-AMT-011-02 do 1 godine ($n = 3$).

Biopsije mišića, koje su napravljene pola godine nakon injiciranja, pokazale su dugotrajnu ekspresiju gena LPL i prisutnost biološki aktivnog proteina LPL.

Kliničko ispitivanje CT-AMT-11-03

Ispitivanje CT-AMT-011-03 bilo je kombinirano retrospektivno i prospektivno ispitivanje sudionika u ispitivanjima CT-AMT-10-01, CT-AMT-11-01, CT-AMT-11-02.

U razdoblju praćenja koje je trajalo do 3 godine nakon liječenja, opažen je trend smanjenja incidencije i težine pankreatitisa kod 12 bolesnika koji su u životu imali višekratne napade pankreatitisa.

Kliničko ispitivanje CT-AMT-11-05

Daljnje praćenje bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju CT-AMT-11-03 (do medijana od 5,8 godina nakon izloženosti Glyberi) pokazalo je skraćenje boravka u bolnici za 1 dan po bolesniku godišnje u usporedbi s jednakim vremenom prije izloženosti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Glybera u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju nedostatka lipoproteinske lipaze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren u 'iznimnim okolnostima'. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o lijeku te će se tekst Sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Očekuje se da će se Glybera razgraditi kataboličkim putevima endogenih proteina i DNK.

Neklinička biodistribucija

Nakon intramuskularne primjene Glybere u miševa, u krvotoku je kratkotrajno primijećen DNK vektora. Osam dana nakon primjene, u injiciranom mišiću i drenažnim limfnim čvorovima utvrđene su visoke razine sekvence DNK vektora. Osim na mjestu injiciranja, najveći broj kopija DNK vektora otkriven je u jetri i krvi. Najmanji broj kopija otkriven je u mozgu, plućima, srcu i u skupinama mišića u koje lijek nije injiciran. U gonadama i reproduktivnim organima razine kopija DNK vektora bile su niske. Nakon određenog vremena, rezidualne razine DNK vektora ostale su visoke u injiciranom mišiću i u preponskim limfnim čvorovima, dok su se u drugim organima ravnomjerno snižavale. Razine DNK vektora Glybere koje su otkrivene u gonadama bile su mjerljive, ali niže nego u ostalim nezahvaćenim organima.

Istodobna imunosupresivna terapija nije utjecala na uzorak biodistribucije ni u malim ni u velikim dozama u miševa. Uzorak biodistribucije bio je vrlo sličan i u drugim ispitivanim vrstama životinja (mačkama i kunićima).

Klinička farmakokinetika i izlučivanje virusa

Izlučivanje virusa je procijenjeno u kliničkim ispitivanjima uzimanjem sline, urina i sperme. U ispitivanju CT-AMT-011-02 također je uzeta i stolica. Nakon primjene Glybere u ispitanika, najveće koncentracije DNK vektora pronađene su u serumu, s klirensom za jedan do dva logaritma tjedno.

U slini je još bilo moguće pronaći DNK vektor do 12 tjedana nakon injiciranja, u urinu do 10 tjedana, a u spermi do 26 tjedana. Svi bolesnici, izuzev dvojice, primali su imunosupresivnu terapiju tijekom 12 tjedana. Postoji teoretska opasnost da istodobna primjena imunosupresivne terapije uzrokuje duže perzistiranje DNK virusa u serumu te duže izlučivanje virusa u slini, urinu i spermi.

Visoke razine DNA vektora opažene su do 12 mjeseci nakon doziranja u ciljnom tkivu na koje je bila usmjerena Glybera, u injiciranom mišiću noge, dok nisu opažene u mišićima gdje lijek nije bio injiciran.

Farmakokinetika u posebnim populacijama, npr. starijim bolesnicima/s bubrežnim oštećenjem itd.

Glybera se injicira neposredno u ciljni organ, skeletni mišić. Ne očekuje se da će funkcija jetre i bubrega, polimorfizmi citokroma P450 ili starenje utjecati na kliničku djelotvornost ili sigurnost Glybere.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nakon injiciranja, lijek Glybera su životinje dobro podnijele u svim ispitivanjima provedenima na životinjama i nisu opaženi nikakvi klinički značajni znakovi. U miševa su pri histopatološkoj analizi opaženi lokalni stanični infiltrati te znakovi degeneracije i regeneracije bez nekroze u mišiću u koji je bila injicirana klinička doza. Ti su učinci bili ovisni o dozi, ali su nakon određenog vremena pokazali

regresivnu dinamiku. Kao što je bilo očekivano, sve su životinje razvile protutijela na proteinsku ovojnici AAV-a.

Tijekom liječenja četiri tjedna prije parenja, u miševa nije opažena toksičnosti za majke, plod ili razvoj. Nakon liječenja ženki ili mužjaka prije parenja, kod fetusa nije otkriven DNK vektora.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti, no u ispitivanjima toksičnosti nije opaženo povećanje u učestalosti tumora. Iako za davanje odgovora o onkogenom potencijalu ne postoji potpuno odgovarajući životinjski model, raspoloživi toksikološki podaci ne ukazuju ni na kakve probleme s onkogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenfosfat, bezvodni
kalijev klorid
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci za zamrznute bočice.

Kada se lijek odmrzne, mora se iskoristiti odmah; ako se ne iskoristi odmah, bočice se smiju čuvati najduže 8 sati u hladnjaku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, a pritom moraju biti zaštićene od svjetlosti. Kada se lijek odmrzne, ne smije se ponovno zamrzavati.

Ako se lijek ne čuva u hladnjaku, smije se najduže 8 sati čuvati u štrcaljkama zaštićenima od svjetlosti pri temperaturi do najviše 25 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti bočice zamrznute pri temperaturi od –25 °C do –15 °C.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

1 ml otopine u bočici (staklo) od 2 ml s injekcijskim čepom od silikoniziranog klorobutila i odvojivim zatvaračem.

Jedan oblikovan, proziran, zatvoren plastični omot sadrži 2 ili 3 pojedinačne bočice s listom za upijanje tekućine. Vanjska kutija sadrži različiti broj omota ovisno o potrebnoj dozi za određenog bolesnika.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za pripremu i rukovanje te zbrinjavanje

Pridržavajte se lokalnih smjernica za biološku sigurnost koje su primjenjive za rukovanje i zbrinjavanje lijekova koji sadrže genetski modificirane organizme.

Radne površine i materijal koji su možda došli u kontakt s Glyberom moraju se najmanje 10 minuta dekontaminirati odgovarajućim virucidnim sredstvima za dezinfekciju koja djeluju na viruse bez ovojnice (kao što su sredstva koja oslobađaju hipoklorit i klor).

Priprema Glybere za primjenu

Nakon izračuna količine Glybere koju treba primijeniti (vidjeti dio 4.2), uzmite odgovarajući broj bočica za jednokratnu uporabu iz zamrzivača i pričekajte da se odmrznu na sobnoj temperaturi (15 °C do 25 °C) približno 30-45 minuta prije punjenja štrcaljki.

Nakon odmrzavanja, potrebno je svaku bočicu dvaput nježno preokrenuti kako biste omogućili ravnomjerno miješanje. Bočice je potrebno pregledati na prisutnost čestica i boje. Bistra do blago opalescentna i bezbojna otopina ne smije sadržavati vidljive čestice. Smijete koristiti samo bistru i bezbojnu otopinu bez vidljivih čestica. Ako je bočica vidno oštećena ne smijete pripremiti štrcaljke za injiciranje, a injiciranje treba odgoditi i bolesnika ponovno naručiti. O tome je potrebno odmah obavijestiti nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Glybera se dostavlja u pakiranju specifičnom za bolesnika, što znači da sadrži točan broj bočica za jednog bolesnika, koji se izračuna na temelju njegove tjelesne težine.

Iz odmrznutih bočica treba napuniti izračunati broj štrcaljki, koje treba označiti i položiti u spremnik zaštićen od svjetlosti i prikladan za prijevoz do sobe gdje će bolesnik primiti intramuskularne injekcije.

Kako bi se izbjeglo injiciranje čestica iz čepa uslijed dva izvlačenja, moraju se koristiti jedna igla za izvlačenje iz bočice (koja se ostavlja u čepu) i zasebna igla za svaku štrcaljku.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/791/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. listopada 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Farmakovigilancijski sustav

Nositelj odobrenja mora osigurati da je farmakovigilancijski sustav prikazan u Modulu 1.8.1 odobrenja za stavljanje lijeka u promet, ustrojen i funkcionalan prije i za vrijeme dok je lijek na tržištu.

Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove. Podnošenje PSUR-a za lijek treba pratiti šestomjesečni ciklus do drugačije dogovorenog od strane CHMP-a.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Prema smjernicama CHMP za Sustave upravljanja rizicima za lijekove za humanu uporabu, svaka dopuna RMPa mora se podnijeti u isto vrijeme kao i odgovarajuće Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (PSUR)

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- Na zahtjev Europske agencije za lijekove.

Obaveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere: u kojem će sakupljati podatke o epidemiologiji bolesti i rezultate u pogledu demografije, sigurnosti i učinkovitosti kod bolesnika s obiteljskim LPLD-om koji su liječeni Glyberom. Pojednostosti o vođenju registra bit će dogovorene s nadležnim državnim tijelom u pojedinoj državi članici. U registar će biti uključeni svi bolesnici liječeni Glyberom. Nadalje, bolesnici koji su liječeni Glyberom u kliničkom ispitivanju bit će uključeni u registar na kraju ispitivanja. Liječnici će se poticati da u registar uključuju i bolesnike s obiteljskim LPLD-om koji nisu liječeni Glyberom.

Nositelj odobrenja će se o pojedinostima programa s ograničenim pristupom dogovoriti s nadležnim državnim tijelom i morat će taj program provesti nacionalno prije stavljanja lijeka na tržište. Glybera će biti dostavljena samo ako su zdravstveni djelatnici, uključeni u liječenje bolesnika, primili edukacijski materijal i ako liječnik koji propisuje lijek potvrdi da se bolesnik slaže sa sudjelovanjem u registru.

Edukacijski materijal za zdravstvene djelatnike mora prije distribucije odobriti nadležno državno tijelo i mora sadržati sljedeće komponente:

- Informacije o lijeku (sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i kartica s upozorenjima za bolesnika)
- Edukacijski materijal za zdravstvene djelatnike
- Edukacijski materijal za bolesnike
- Dnevnik za događaje kod bolesnika

1) Edukacijski materijal za ljekarnike, uključujući sljedeće ključne sigurnosne elemente:

- Detaljne smjernice za primitak i čuvanje lijeka, postupak pripreme, rukovanja i zbrinjavanja Glybere
- Smjernice koje će osigurati da bolesnici prime karticu s upozorenjima za bolesnika koja je sadržana u pakiranju.

2) Edukacijski materijal za liječnike i druge zdravstvene djelatnike uključene u liječenje bolesnika Glyberom, uključujući sljedeće ključne sigurnosne elemente:

- Smjernice za sigurno rukovanje, primjenu i zbrinjavanje Glybere
- Smjernice o odabiru prikladnih bolesnika za liječenje Glyberom, uključujući:
 - potrebu za genetskim testiranjem, koje treba obaviti prije početka liječenja, kako bi se identificirali bolesnici koji su prikladni za liječenje;

- upozorenje da bolesnici u trenutku injiciranja ne smiju uzimati antitrombocitne ili druge antikoagulantne lijekove;
- potrebu za isključenjem infekcije prije početka imunosupresivne terapije;
- potrebu da se svi bolesnici uključe u dugotrajni program praćenja.
- Potreba za regionalnom ili spinalnom anestezijom
- Smjernice o potrebi imunosupresivne terapije prije i nakon liječenja
- Smjernice o potrebi mjerenja početnih vrijednosti imunološkog odgovora i 6 te 12 mjeseci nakon liječenja
- Smjernice o prevenciji rizika povezanih s intramuskularnim injiciranjem Glybere, uključujući potrebu da se injiciranje izvede pod ultrazvučnim ili elektrofiziološkim nadzorom
- Detaljne upute o dozi, broju i lokalizaciji injekcija
- Smjernice o njezi bolesnika nakon injiciranja, uključujući praćenje pojave vrućice
- Informacije o uporabi Glybere i sprječavanju trudnoće
- Potreba za prosljeđivanjem edukacijskog materijala bolesnicima i potreba za dobivanjem informiranog pristanka za uključivanje u registar prije liječenja
- Potreba za savjetovanjem bolesnika u pogledu:
 - potrebe za fizičkom kontracepcijom i trajanja njene uporabe;
 - zabrane darivanja organa, krvi ili stanica;
 - potrebe za nastavljanjem djeteta s niskim sadržajem masnoća i potrebe za izbjegavanjem alkohola;
 - potrebe da bolesnik ima uvijek sa sobom karticu s upozorenjima za bolesnika, koja je sadržana u svakom pakiranju;
 - uporabe dnevnika za praćenje događaja.
- Detalji o registru bolesti:
 - da je uključivanje obvezno za bolesnike koji se liječe Glyberom;
 - da se bolesnici liječeni Glyberom u kliničkom ispitivanju moraju na kraju ispitivanja uključiti u registar;
 - da treba u registar uključiti bolesnike s obiteljskim LPLD-om koji nisu liječeni Glyberom, ako je to moguće;
 - potreba za dobivanjem informiranog pristanka bolesnika prije liječenja;
 - kako uključivati bolesnike u registar – uključujući bolesnike koji nisu liječeni Glyberom.

3) Edukacijski materijal za bolesnike koji se liječe Glyberom, uključujući sljedeće ključne sigurnosne elemente:

- Informacije o postupku liječenja Glyberom
- Informacije o znakovima i simptomima koje treba pratiti nakon liječenja, uključujući:
 - informacije o znakovima i simptomima smanjenja/gubitka djelotvornosti;
 - uporabu dnevnika za događaje i što treba bilježiti u njemu.
- Informacije o potrebi za dugotrajnim praćenjem liječenja Glyberom, uključujući registar
- Informacije o potrebi sprječavanja trudnoće
- Savjete o potrebi za barijernom kontracepcijom i trajanju njene uporabe
- Zabrana darivanja organa, krvi ili stanica
- Savjete o potrebi za nastavljanjem djeteta s niskim sadržajem masnoća i potrebi za izbjegavanjem alkohola
- Potrebu da bolesnik ima uvijek sa sobom karticu s upozorenjima za bolesnika koja je sadržana u svakom pakiranju

Nositelj odobrenja u svakom će pakiranju priložiti i karticu s upozorenjima za bolesnika čiji tekst je uključen u Dodatku III.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
<p>Nositelj odobrenja će uspostaviti dugotrajni program praćenja/registar bolesti, u kojem će sakupljati podatke o epidemiologiji bolesti i rezultate u pogledu demografije, sigurnosti i učinkovitosti kod bolesnika koji su liječeni Glyberom.</p> <p>Registar se mora provoditi u skladu s odobrenim protokolom.</p> <p>Bolesnici uključeni u klinička ispitivanja (CT-AMT-010-01, CT-AMT 011-01, CT-AMT 011-02) moraju biti praćeni u registru LPLD.</p> <p>Sve bolesnike koji se liječe Glyberom mora se uključiti u registar te sustavno sakupljati podatke radi obogaćivanja baze podataka:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) podacima o djelotvornosti, kao što su biokemijski markeri kao dio normalne prakse i učestalosti te težine pankreatitisa; 2) o sigurnosti, uključujući imunogenost protiv Glybere i LPL-a. 3) Također treba voditi dnevnik prehrane i bilježiti podatke o kvaliteti života. <p>Dijagnozu LPLD-a treba potvrditi genetičkim testiranjem. Kod svakog liječenog bolesnika preporučuje se praćenje u trajanju od 15 godina.</p>	<p>Prije stavljanja lijeka na tržište u svakoj državi</p> <p>PSUR/godišnja procjena</p>
<p>Ocjena postprandijalnog metabolizma hilomikrona kod najmanje 12 bolesnika prije liječenja Glyberom i 12 i 24 mjeseca nakon toga, koje treba odabrati povrh bolesnika uključenih u ispitivanju CT-AMT.011.02, te kod osam zdravih ispitanika u drugom ispitivanju.</p> <p>Ocjena početnih vrijednosti imunološkog odgovora, nakon 6 mjeseci i nakon 12 mjeseci u najmanje 12 novoliječenih bolesnika.</p> <p>Ispitivanja se moraju provesti u skladu s odobrenim protokolom.</p> <p>Ispitivanja će uključiti najmanje 4 ispitanika godišnje, počevši u lipnju 2015.</p> <p>Rezultati ispitivanja pregledavat će se svake godine.</p>	<p>31. prosinca 2022.</p>
<p>Također se mora predložiti ponovna procjena imunoloških odgovora kod svih bolesnika uključenih u ispitivanje CT-AMT-011-01, uporabom validirane metode testiranja.</p> <p>Test koji će se koristiti u ispitivanju mora biti odobren.</p>	<p>PSUR/godišnja procjena</p>

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

Plavi okvir

1. NAZIV LIJEKA

Glybera 3×10^{12} genomskih kopija/ml otopina za injekciju
alipogen tiparvovek

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 1 ml otopine koja se može izvući, i sadrži 3×10^{12} genomskih kopija (gk) alipogen tiparvoveka.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

kalijev klorid
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
natrijev hidrogenfosfat
saharoza
voda za injekcije
Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
Pakiranje specifično za bolesnika koje sadrži dovoljni broj bočica za doziranje kod pojedinačnog bolesnika
Također je priložen list za upijanje tekućine.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Primjena u mišić.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja štrcaljki: 8 sati (ako prostor to dozvoljava)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti bočice zamrznute pri temperaturi od -25 °C do -15 °C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme.

Neiskorišteni lijek mora se zbrinuti sukladno lokalnim propisima za genetski modificirane organizme.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Nizozemska.

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/791/001

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA NA PROZIRNOM, ZATVORENOM PLASTIČNOM OMOTU (pakiranje s 2 bočice)

1. NAZIV LIJEKA

Glybera 3×10^{12} genomskih kopija/ml otopina za injekciju
alipogen tiparvovek

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

uniQure biopharma B.V.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

Primjena u mišić

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Čuvajte zamrznuto pri temperaturi od -25 °C do -15 °C .

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme.

Veličina pakiranja: 2 bočice

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA NA PROZIRNOM, ZATVORENOM PLASTIČNOM OMOTU (pakiranje s 3 bočice)

1. NAZIV LIJEKA

Glybera 3×10^{12} genomskih kopija/ml otopina za injekciju
alipogen tiparvovek

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

uniQure biopharma B.V.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

Primjena u mišić

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Čuvajte zamrznuto pri temperaturi od -25 °C do -15 °C .

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme.

Veličina pakiranja: 3 bočice

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Glybera 3×10^{12} genomskih kopija/ml otopina za injekciju
alipogen tiparvovek
Primjena u mišić

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

Čuvajte zamrznuto pri temperaturi od -25 °C do -15 °C .

Ovaj lijek sadrži GMO.

Kartica s upozorenjima za bolesnika

Informacije na prednjoj strani:

Glybera

Kartica s upozorenjima za bolesnika

Broj pojedinačne serije:

Datum liječenja:

Ime liječnika:

Tel. broj liječnika:

Šifra bolesnika:

Proizvođač lijeka i vlasnik licence:

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61

1105 BA Amsterdam

Nizozemska

Informacije na poledini:

Informacije za bolesnike: Ovu karticu imajte uvijek kod sebe! U slučaju odlaska k liječniku ili prijema u bolnicu, tu karticu pokažite zdravstvenom djelatniku (liječniku, medicinskoj sestri)!

Informacije za zdravstvene djelatnike: Vlasnik ove kartice je primio Glyberu, namijenjenu genskoj terapiji kod obiteljskog nedostatka lipoproteinske lipaze, koja sadrži genetski modificirane organizme. Glybera je odobrena samo za jednokratno liječenje i ne smije se ponovno primjenjivati. Prilikom prijavljivanja mogućih nuspojava, molimo uključite broj pojedinačne serije, otisnut na prednjoj strani kartice. Vlasnik kartice ne smije darivati krv, organe ili tkiva i mora upotrebljavati barijernu kontracepciju najmanje 12 mjeseci nakon liječenja Glyberom.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Glybera 3×10^{12} genomskih kopija/ml otopina za injekciju alipogen tiparvovek

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.
- Liječnik Vam je dao karticu za bolesnika. Pažljivo je pročitajte i pridržavajte se navedenih uputa.
- U slučaju odlaska k liječniku ili prijema u bolnicu, morate tu karticu pokazati zdravstvenom djelatniku (liječniku, medicinskoj sestri). Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Glybera i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Glyberu
3. Kako ćete primiti Glyberu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Glyberu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Glybera i za što se koristi

Glybera sadrži alipogen tiparvovek, produkt genske terapije, koja djeluje na način da unosi gen u tijelo i time ispravlja genetski manjak. Pripada skupini lijekova koji modificiraju lipide.

Glybera se koristi za liječenje specifičnog nasljednog stanja koji se naziva „nedostatak lipoproteinske lipaze (LPLD)“.

Lipoproteinska lipaza (LPL) je prirodno prisutna tvar u tijelu (poznata kao enzim), koja nadzire razinu određenih masnoća u krvi. Pri nedostatku lipoproteinske lipaze, taj enzim je odsutan zbog genetskog poremećaja. Kod osoba s tom bolešću, u krvi se akumuliraju vrlo visoke razine masnoća (hiperhilomikronemija).

Glybera se koristi u odraslih bolesnika s dijagnosticiranim nedostatkom lipoproteinske lipaze (LPLD) i teškim ili ponavljanim upalama gušterače usprkos ograničenom unosu masnoće prehranom. Dijagnozu LPLD-a treba potvrditi genetičkim testiranjem. Glyberu smijete primati samo ako se kod Vas pronađu utvrdive razine proteina LPL u krvi.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Glyberu

Nemojte primiti Glyberu:

- ako ste alergični na alipogen tiparvovek ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako Vaš imunološki sustav ne radi ispravno;

- ako imate povećani rizik od krvarenja i/ili bolest mišića;
- ako uzimate oralne kontraceptive.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, ili niste sigurni u nešto od navedenog, obratite se svom liječniku prije nego primite Glyberu.

Upozorenja i mjere opreza

- Važno je da se posavjetujete s liječnikom i da potpuno razumijete koristi i rizike povezane s liječenjem,
- Važno je da liječnika obavijestite ako imate bilo kakvu aktivnu infekciju prije nego primite lijekove koji smanjuju otpornost tijela (imunosupresivne lijekove) i prije nego primite Glyberu. Vidjeti također dio 3. „Kako primjenjivati Glyberu“.
- Glybera je produkt genske terapije. Sadrži genetski modificirane organizme. Nakon liječenja Glyberom ne smijete darivati krv, organe, tkiva i stanice za transplantaciju kako biste spriječili širenje stanica koje sadrže taj lijek.
- Obavijestite svog liječnika ako imate šećernu bolest.
- Morate nastaviti dijetu s niskim sadržajem masnoća i bez alkohola. Preporučuje se da se osobe s dijagnosticiranim nedostatkom lipoproteinske lipaze pridržavaju svoje dijetu prije liječenja Glyberom i nakon toga; one moraju ograničiti unos „masnoća uobičajene prehrane“ i ne smiju piti alkohol.

Dodatne pretrage za praćenje bolesnika

Prije liječenja te 6 mjeseci i 12 mjeseci nakon liječenja uzet će Vam se uzorak male količine krvi, čime će se izmjeriti kako Vaš imunološki (obrambeni) sustav odgovara na liječenje s Glyberom.

Djeca i adolescenti

Glybera se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata ispod 18 godina starosti.

Drugi lijekovi i Glybera

Molimo obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste dobili bez recepta. **Prije** nego počnete primati Glyberu, obavijestite svog liječnika naročito ako uzimate bilo koje od sljedećeg:

- lijekove koji utječu na zgrušavanje krvi, npr. acetilsalicilna kiselina (npr. aspirin), koja je prisutna u mnogim lijekovima za ublažavanje bolova i snižavanje povišene tjelesne temperature, kao i lijekove koji se uzimaju za sprječavanje zgrušavanja krvi, npr. antikoagulansi, kao što su varfarin ili heparin. Te lijekove ne smijete uzimati najmanje jedan tjedan prije ubrizgavanja u nogu ili jedan dan nakon toga. Uzimanje tih lijekova prije primanja Glybere ili u trenutku njezinog ubrizgavanja može prouzročiti nepotrebne modrice ili krvarenje iz mjesta ubrizgavanja.
- oralne kontraceptive (pogledajte dio 2 „Glyberu ne smijete primiti“).

Glybera s alkoholom

Preporučuje se da osobe s dijagnosticiranim nedostatkom lipoproteinske lipaze pridržavaju dijetu prije liječenja Glyberom i nakon toga; i moraju izbjegavati alkohol.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Ne preporučuje se koristiti Glyberu tijekom trudnoće. Postoje vrlo ograničene informacije o sigurnosti Glybere u trudnica.

- Važno je da obavijestite svog liječnika ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću. Liječnik će razmotriti omjer između koristi za vas i rizika za dijete pri uporabi Glybere u trudnoći.

- Upotrebljavajte prikladnu fizičku kontracepciju, kao što su prezervativi, da spriječite trudnoću tijekom liječenja i najmanje 12 mjeseci nakon toga. Nemojte uzimati oralne kontraceptive jer bi mogla pogoršati Vašu bolest. Koristite prezervative, na taj će način na/s Vašeg partnera prijeći što manje Glybere.
- Ako tijekom liječenja Glyberom zatrudnite, obavijestite svog liječnika.

Nije poznato dopijeva li Glybera u majčino mlijeko. Tijekom liječenja Glyberom dojenje nije preporučljivo.

Muški bolesnici moraju upotrebljavati prezervative najmanje 12 mjeseci nakon ubrizgavanja Glybere. Uporaba prezervativa smanjit će količinu Glybere koja može ostati u tijelu žene.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nakon primjene Glybere često je opažena omaglica. O tome morate voditi računa kada vozite ili radite sa strojevima. Obavijestite svog liječnika o tome.

Važne informacije o nekim sastojcima Glybere

Glybera sadrži natrij i kalij. Količina natrija i kalija koju primete ovisi o broju injekcija koje su Vam potrebne, koji će izračunati liječnik na temelju Vaše tjelesne težine.

O tome trebate voditi računa ako ste na dijati s ograničenim unosom natrija.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po primjeni na 27-60 mjesta ubrizgavanja, tj. sadrži zanemarivu količinu kalija.

3. Kako ćete primiti Glyberu

Terapiju Glyberom nadzirat će liječnik koji je specijaliziran za liječenje bolesnika koji boluju od Vaše bolesti, i primjenjivat će je prikladno kvalificiran i osposobljen liječnik ili medicinska sestra.

Glyberu ćete primiti u obliku više injekcija jednokratno po primitku u bolnicu. Tijekom tog boravka primit ćete u mišiće natkoljenice i potkoljenice niz injekcija (od 27 do 60 injekcija). Doza koja Vam je potrebna ovisi o Vašoj tjelesnoj težini, a izračunat će je Vaš liječnik.

Zbog velikog broja pojedinačnih injekcija koje ćete primiti tijekom primjene terapije Glyberom, dobit ćete regionalni anestetik u kralježnicu (koji će umrtviti samo noge), ili više lokaliziran anestetik prije nego primite injekcije Glybere. Liječnik će s Vama razgovarati o anestetiku i načinu njegovog davanja.

Nakon što primite Glyberu, možda ćete opaziti da su Vaše noge žute boje. To se može dogoditi ako je za čišćenje (dezinfekciju) nogu prije ubrizgavanja lijeka korišten jod. Ta boja će brzo nestati. U bolnici ćete morati ostati nekoliko sati ili preko noći, kako bi se potvrdilo da nemate nikakvih nuspojava na lijek ili anestetik.

Glyberu morate primiti samo u obliku jednokratne terapije. Ponovna primjena Glybere nakon te prve terapije nije preporučljiva.

Važno je da se Vaš imunološki (obrambeni) sustav ne aktivira u trenutku prve primjene Glybere. Kako bi se to izbjeglo, liječnik će Vam također propisati terapiju koja će potisnuti imunološki sustav (poznata kao imunosupresivna terapija). Uvesti će je 3 dana prije dana ubrizgavanja Glybere, a trajat će 12 tjedana nakon toga. Primjeri imunosupresivnih lijekova su ciklosporin i mofetilmikofenolat. Osim toga, pola sata prije ubrizgavanja Glybere možda ćete primiti metilprednizolon. Važno je da navedene lijekove uzimate u skladu s primljenim uputama. Nemojte ih prestati uzimati bez savjetovanja s Vašim liječnikom.

Liječnika zamolite za više informacija o stvarnom imunosupresivnom lijeku koji ćete uzimati.

Ako primite više Glybere nego što ste trebali

Budući da će Vam ovaj lijek ubrizgavati liječnik, nije vjerojatno da ćete primiti preveliku dozu. Ako slučajno primite dvije doze na istom mjestu ubrizgavanja, može doći do jače lokalne reakcije, kao što je nastanak modrica ili preosjetljivost. Liječnik će to odgovarajuće liječiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, Glybera može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)

- bol u nozi (nogama) (bol u udu)
- povišena tjelesna temperatura
- umor
- glavobolja
- modrice u mišićima natkoljenice i potkoljenice zbog injekcija. One ubrzo nestanu.
- povišena razina mišićnog enzima kreatin kinaze u krvi

Često (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba)

- bol u truhu
- mučnina
- zatvor
- zimica
- vrućica
- bol u mišićima, tupi bolovi, probadanje i ukočenost zglobova
- otežano disanje, bol u prsima kod udisanja i osjećaj lupanja srca što može nastati zbog začepljenosti glavne krvne žile pluća
- osjećaj žarenja
- visoki krvni tlak
- osjećaj mravinjanja, kao da kukci gmižu po koži (ili ispod nje)
- zadržavanje vode
- smanjeni apetit
- omaglica
- kožni osip
- mišićni grčevi
- ošamućenost
- rast dlaka
- nelagoda na mjestu davanja injekcije, oticanje, osip i bol

Nuspojave imunosupresivnih lijekova

Pored Glybere, primit ćete i druge lijekove, koje nazivamo imunosupresivnim lijekovima (pogledajte dio 3. „Kako primjenjivati Glyberu“). Važno je da upitate liječnika o nuspojavama tih drugih lijekova. Liječnik Vam mora dati primjerak uputa za uporabu (poput ovoga) za imunosupresivne lijekove koje ćete morati uzimati. Nemojte ih prestati uzimati bez savjetovanja s Vašim liječnikom.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. **To** uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem [nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati Glyberu**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza „Rok valjanosti“ ili oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati i prevoziti bočice zamrznute pri temperaturi od -25 °C do -15 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Kada se lijek odmrzne, mora se koristiti odmah; ako se ne koristi odmah, bočice se smiju čuvati najduže 8 sati u hladnjaku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, a pritom moraju biti zaštićene od svjetlosti. Ako se lijek ne čuva u hladnjaku, smije se najduže 8 sati čuvati u štrcaljkama, zaštićenih od svjetlosti, pri temperaturi do 25 °C.

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme, zato se mora zbrinuti sukladno lokalnim propisima za takve lijekove.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Glybera sadrži

- Djelatna tvar je alipogen tiparvovek.
Jedna bočica alipogen tiparvoveka sadrži 1 ml otopine, koja sadrži 3×10^{12} genomskih kopija (gk).

Svako pakiranje specifično za bolesnika sadrži dovoljnu količinu bočica za primjenu doze od 1×10^{12} gk/kg tjelesne težine bolesnika.

- Drugi sastojci su natrijev hidrogenfosfat, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, saharoza i voda za injekcije.

Kako Glybera izgleda i sadržaj pakiranja

Glybera je bistra do blago opalescentna, bezbojna otopina za injekciju, koja dolazi u prozirnoj, staklenoj bočici sa silikoniziranim injekcijskim čepom i odvojivim zatvaračem.

Jedan oblikovan, proziran, zatvoren plastični omot sadrži 2 ili 3 pojedinačne bočice s listom za upijanje tekućine. Pakiranje specifično za bolesnika sadrži različiti broj omota ovisno o tjelesnoj težini bolesnika.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi SAS
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: + 46 8 753 35 20

United Kingdom

Chiesi Ltd
Tel: + 44 0161 4885555

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Terapija Glyberom mora biti propisana i primjenjivana pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u liječenju bolesnika s LPLD i u primjeni genske terapije, u punom dogovoru s bolesnikom. Tijekom primjene Glybere uvijek mora biti odmah dostupna prikladna medicinska terapija i nadzor za slučaj anafilaktičkog događaja nakon primjene.

Doziranje

Najveća ukupna doza Glybere za primjenu je 1×10^{12} gk/kg tjelesne težine.

Glybera je odobrena samo za jednokratno liječenje. Nema podataka o ponovnoj primjeni Glybere, zato se Glybera ne smije ponovno primjenjivati.

Glybera se primjenjuje kao jednokratni niz intramuskularnih injekcija u noge. Doza na mjestu injiciranja je $1,5 \times 10^{12}$ gk, ili 0,5 ml otopine za injiciranje. Za svako mjesto injiciranja mora se koristiti štrcaljka od 1 ml s jasnim oznakama volumena od 0,5 ml. Volumeni po injekciji ne smiju biti veći od 0,5 ml. Štrcaljke se smiju koristiti samo jednom.

Liječenje treba pratiti određivanjem neutralizirajućih protutijela i odgovora T-limfocita na AAV1 i LPL^{S447X} na početku liječenja, kao i 6 i 12 mjeseci nakon liječenja.

Glybera se smije primjenjivati samo ako je dijagnoza LPLD-a potvrđena odgovarajućim genetskim testiranjem.

Pri izračunu broja bočica, bolesnikova se tjelesna težina zaokruži na najbliži cijeli kilogram. Bolesnikovu tjelesnu težinu treba podijeliti s 3 i zaokružiti na sljedeći viši cijeli broj. Tako dobijete broj bočica koje treba primijeniti.

Pri izračunu broja mjesta injiciranja i broja štrcaljki, tjelesna težina bolesnika zaokruži se na najbliži cijeli kilogram. Bolesnikovu tjelesnu težinu treba podijeliti s 3, zatim taj broj bez zaokruživanja pomnožiti s 2 i zaokružiti na sljedeći viši cijeli broj. Tako dobijete broj mjesta injiciranja i ukupan broj potrebnih štrcaljki (svaka napunjena sa 0,5 ml) potrebnih za primjenu volumena od 0,5 ml po mjestu injiciranja za liječenje bolesnika.

Primjeri tipičnih rasporeda doze na temelju tjelesne težine pacijenata prikazani su u donjoj tablici:

Tjelesna težina (kg)	Broj bočica (1 ml)	Broj štrcaljki od 1 ml (svaka napunjena sa 0,5 ml)	Broj mjesta injiciranja
40	14	27	27
50	17	34	34
60	20	40	40
65	22	44	44
70	24	47	47
75	25	50	50
80	27	54	54

90	30	60	60
----	----	----	----

Počevši tri dana prije primjene i tijekom 12 tjedana nakon primjene Glybere mora se primijeniti imunosupresivna terapija: preporučuje se ciklosporin (3 mg/kg/dan) i mofetilmikofenolat (2 x 1 g/dan).

Pored toga, pola sata prije injiciranja Glybere treba primijeniti intravenski bolus s 1 mg/kg metilprednizolona.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Glybere u djece i adolescenata ispod 18 godina starosti nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Kod starijih osoba, iskustvo s primjenom Glybere je ograničeno. Nije potrebno prilagođavati dozu Glybere u starije populacije.

Možda će biti potrebno prilagoditi dozu imunosupresivnog lijeka.

Oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije

Iskustvo s primjenom Glybere u bolesnika s bubrežnim ili jetrenim oštećenjem je ograničeno.

Nije potrebno podešavati dozu Glybere.

Način primjene

Pri intramuskularnom injiciranju, bolesnik će primiti višestruke injekcije od 0,5 ml (jedno injiciranje po štrcaljki), raspoređene po mišićima natkoljenica i potkoljenica, u aseptičkim uvjetima, na primjer uporabom joda.

Prije intramuskularne primjene, zbog velikog broja potrebnih injekcija, preporučuje se spinalna ili regionalna anestezija. Ako je ista kontraindicirana, preporučuje se duboka sedacija pri takvom injiciranju.

Glybera se ne smije nikada injicirati intravaskularno.

Kako bi se osiguralo intramuskularno injiciranje, preporučuje se ultrazvučni ili elektrofiziološki nadzor injiciranja.

Upute za pripremu i rukovanje te zbrinjavanje

Pridržavajte se lokalnih smjernica za biološku sigurnost koje su primjenjive za rukovanje i zbrinjavanje lijekova koji sadrže genetski modificirane organizme.

Radne površine i materijal koji su možda došli u kontakt s Glyberom moraju se najmanje 10 minuta dekontaminirati odgovarajućim virucidnim sredstvima za dezinfekciju koja djeluju na viruse bez ovojnice (kao što su sredstva koja oslobađaju hipoklorit i klor).

Priprema Glybere za primjenu

Kada izračunate količinu Glybere koju treba primijeniti (vidjeti dio Doziranje), uzmite odgovarajući broj bočica za jednokratnu uporabu iz zamrzivača i pričekajte da se odmrznu na sobnoj temperaturi (od 15 °C do 25 °C) približno 30–45 minuta prije punjenja štrcaljki.

Nakon odmrzavanja, potrebno je svaku bočicu dvaput nježno preokrenuti kako biste omogućili ravnomjerno miješanje. Bočice je potrebno pregledati na prisutnost čestica i boje. Bistra do blago opalescentna i bezbojna otopina ne smije sadržavati vidljive čestice. Smijete primijeniti samo bistru i bezbojnu otopinu bez vidljivih čestica. Ako je bočica vidno oštećena ne smijete pripremiti štrcaljke za injekciju, a injiciranje treba odgoditi i bolesnika ponovno naručiti. O tome je potrebno odmah obavijestiti nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Glybera se dostavlja u pakiranju specifičnom za bolesnika, što znači da sadrži točnu količinu bočica za

jednog bolesnika, koja se izračuna na temelju njegove tjelesne težine.

Iz odmrznutih bočica treba napuniti izračunati broj štrcaljki, koje treba označiti i položiti u spremnik zaštićen od svjetlosti i prikladan za prijevoz do sobe gdje će bolesnik primiti intramuskularne injekcije.

Kako bi se izbjeglo injiciranje čestica iz čepa uslijed dva izvlačenja, moraju se koristiti jedna igla za izvlačenje iz bočice (koja se ostavlja u čepu) i zasebna igla za svaku štrcaljku.