

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

Utgått markedsføringstillatelse

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Glybera  $3 \times 10^{12}$  genomkopier / ml injeksjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### 2.1 Generell beskrivelse

Alipogentiparvovec inneholder den humane lipoproteinlipase-genvarianten (LPL) LPL<sup>S447X</sup> i en vektor. Vektoren består av et proteinskall som er avledet fra adenoassosiert virusserotype 1 (AAV1), cytomegalovirus (CMV)-promoteren, et posttranskripsjonelt regulerende element av hepatittvirus fra skogmurmeldyr og AAV2-avlede, inverterte terminale gjentakelser. Alipogentiparvovec produseres ved bruk av insektceller og rekombinant baculovirusteknologi.

### 2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hvert hetteglass med alipogentiparvovec inneholder 1 uttrekkbar ml oppløsning, med  $3 \times 10^{12}$  genomkopier (gk).

Hver pasientspesifikke pakning inneholder en tilstrekkelig mengde hetteglass til å dosere hver pasient med  $1 \times 10^{12}$  LPL<sup>S447X</sup> gk / kg kroppsvekt.

#### Hjelpestoff med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder 47,5 mg natrium per administrasjon på 27 injeksjonssteder til 105,6 mg natrium per administrasjon på 60 injeksjonssteder.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning  
Klar til lett opaliserende, fargeløs oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Glybera er indisert til voksne pasienter som er diagnostisert med familiær lipoproteinlipasemangel (LPLD) og har opplevd alvorlige eller gjentatte pankreatittepisodes til tross for fettbegrenset diett. Diagnosen LPLD må bekreftes med genetisk testing. Indikasjonen er begrenset til pasienter med sporbare nivåer av LPL-protein (se pkt. 4.4).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Glybera bør kun brukes når diagnosen LPLD har blitt bekreftet med en tilfredsstillende gentest (se pkt. 5.1).

Glybera-terapien må forskrives av og administreres under tilsyn av en lege med kompetanse på behandling av LPLD-pasienter og administrasjon av genterapi, i full konsultasjon med pasienten. Under administrasjon av Glybera skal egnet medisinsk behandling og tilsyn alltid være lett tilgjengelig i tilfelle det skulle oppstå en anafylaktisk hendelse etter administrasjon av genterapien.

#### Dosering

Maksimal total dose Glybera som kan administreres, er  $1 \times 10^{12}$  gk / kg kroppsvekt.

Glybera er kun godkjent for engangsbehandling. Det foreligger ingen data vedrørende readministrasjon av Glybera, og Glybera skal derfor ikke readministreres.

Glybera administreres som en engangsserie med intramuskulære injeksjoner i bena. Dosen per injeksjonssted er  $1,5 \times 10^{12}$  gk eller 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Det må brukes sprøyter på 1 ml med 0,5 ml-volumet tydelig merket på hvert injeksjonssted. Volum per injeksjonssted må ikke overstige 0,5 ml. Sprøytene er kun til engangsbruk.

Behandlingen skal overvåkes ved å måle nøytraliserende antistoffer og T-cellerespons på AAV1 og LPL<sup>S447X</sup> og T-cellerespons ved baseline, samt hver 6. og 12. måned etter behandlingen.

For å beregne antall sprøyter fastsettes pasientens vekt til nærmeste hele kilo. Pasientens vekt deles på 3, og dette tallet rundes opp til neste hele tall. Dette er antall hetteglass som må utleveres.

For å beregne antall injeksjonssteder og antall sprøyter fastsettes pasientens vekt til nærmeste hele kilo. Pasientens vekt deles på 3, uten å runde opp, og dette tallet multipliseres så med 2 og rundes opp til neste, høyere, hele tall. Dette er antallet injeksjonssteder og totalt antall sprøyter (hver fylt med 0,5 ml) som er nødvendig for å behandle pasienten.

Eksempler på typiske doseplaner basert på pasientenes kroppsvekt vises i tabellen nedenfor.

Kroppsvekt (kg)	Antall hetteglass (1 ml)	Antall sprøyter på 1 ml (hver fylt med 0,5 ml)	Antall injeksjonssteder
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

Fra tre dager før og i 12 uker etter administrasjon av Glybera skal det administreres et immunundertrykkende regime: syklosporin (3 mg/kg/dag) og mykofenolatmofetil (2 x 1 g/dag) anbefales. I tillegg skal det administreres en intravenøs bolus på 1 mg/kg metylprednisolon en halv time før Glybera-injeksjon (se pkt. 4.4).

#### Pediatrik populasjon

Sikkerheten og effekten av Glybera hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Eldre

Det foreligger begrensede erfaringer fra bruk av Glybera hos eldre. Ingen dosejustering av Glybera er nødvendig i eldre populasjon.

Dose av immunosuppressivt legemiddel må kanskje justeres.

#### Nedsatt nyrefunksjon eller nedsatt leverfunksjon

Det foreligger begrenset erfaring fra bruk av Glybera hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Ingen Glybera-dosejustering er nødvendig.

#### Administrasjonsmåte

Ved intramuskulær injeksjon vil pasienten få flere injeksjoner på 0,5 ml (én injeksjon per sprøyte), fordelt over musklene i både lår og legger under sterile forhold ved bruk av jod eller lignende.

Spinal eller regional anestesi anbefales før intramuskulær administrasjon på grunn av antallet injeksjoner som er nødvendig. Ved kontraindikasjon for slik prosedyre, anbefales i stedet dyp sedasjon.

Glybera skal under ingen omstendigheter administreres intravaskulært (se pkt. 4.4).

Ultralydveiledning eller elektrofysiologisk veiledning anbefales for å sikre intramuskulær injeksjon.

For instruksjoner vedrørende bruk, håndtering og avhending, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene i Glybera listet i pkt. 6.1.
- Immunsvikt
- Pasienter med økt blødningsrisiko (som trombocytopeni) og muskelsykdommer (som myositt) må ikke behandles, med tanke på det store antallet intramuskulære injeksjoner som kreves.
- Platehemmere eller andre antikoagulanter må ikke brukes samtidig med Glybera ved injeksjonstidspunktet, og ikke på minst én uke før til én dag etter injeksjonen.
- Bruk av p-piller (se pkt. 4.6).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte organismer. Følg lokale retningslinjer for biosikkerhet for slike produkter (se pkt. 6.6).

Glybera skal kun administreres til pasienter med en LPL-proteinmasse på minst 5 % av det normale. LPL-proteinmasse bør bestemmes med ELISA eller tilsvarende metoder. LPL-proteinmasse skal måles i en blodprøve fra pasienten mot en kontrollprøve fra friske frivillige.

#### Diett

Behandling med Glybera eliminerer ikke anfall av akutt pankreatitt. Pasienter rådes til å fortsette å følge en fettfattig diett og avstå fra alkohol..

#### Diabetespasienter

Det foreligger begrensede data om diabetespasienter. Diabetes mellitus er vanlig hos pasienter som har de alvorligste symptomene på LPLD. Muligheten for å behandle diabetespasienter som lider av LPLD må overveies nøye av legen.

#### Immunundertrykkende midler (se pkt. 5.2)

Umiddelbart før igangsetting av det immunundertrykkende regimet og før Glybera-injeksjonen, må pasienten kontrolleres for symptomer på aktive smittsomme sykdommer av alle typer. Ved slik infeksjon må behandlingsstart utsettes til etter at pasienten er frisk igjen.

#### Tromboemboliske hendelser

LPLD omfatter en tilstand med hyperviskositet/hyperkoagulering. Spinalanestesi og flere

intramuskulære injeksjoner kan ytterligere øke risikoen for (trombo-)emboliske hendelser under og kort tid etter administrasjon av Glybera. Det anbefales å vurdere hver enkelt pasients risikoprofil før administrasjon av Glybera. Følg relevante lokale eller internasjonale retningslinjer for profylakse. (Se også pkt. 4.5).

#### Celle- og vevsdonasjon

Behandlede pasienter må ikke donere blod, organer, vev og celler til transplantasjon. Denne informasjonen gis også på pasientkortet for Glybera.

#### Serum kreatinkinase

Pasienter som får Glybera kan vise en økning i serum kreatinkinase-aktivitet som fremstår tydelig ca. 2 uker etter administrering, toppes seg rundt 8. uke, og går deretter tilbake til baseline ved uke 26. En pasient utviklet myoglobinuri i forbindelse med forhøyet serum kreatinkinase-aktivitet.

Muskelbiopsi innhentet inntil 52 uker etter administrering av Glybera viser infiltrat av lymfocytter og makrofager. Følgene av denne cellulære infiltrasjonen på sikt er ikke kjent.

#### Natrium- og kaliuminnhold

Dette legemidlet inneholder 47,5 mg natrium per administrasjon på 27 injeksjonssteder til 105,6 mg natrium per administrasjon på 60 injeksjonssteder. Dette må det tas hensyn til hvis pasienten er på en natriumfattig diett. Legemidlet inneholder under 1 mmol (39 mg) kalium per administrasjon på 27–60 injeksjonssteder), dvs. det er praktisk talt kaliumfritt.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier, bortsett fra prekliniske og kliniske studier med mykofenolatmofetil og cyklosporin, er blitt utført.

Platehemmere eller andre antikoagulanter må ikke brukes samtidig med Glybera ved injeksjonstidspunktet. Korreksjon av blødningsparametere bør igangsettes før administrasjon av Glybera. Platehemmere eller andre antikoagulanter må ikke tas på minst én uke før beninjeksjonene til én dag etter injeksjonene (se pkt. 4.3).

Bruk av p-piller er kontraindisert hos LPLD-pasienter (se pkt. 4.3), da dette kan forverre den underliggende sykdommen.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må anmodes om å bruke sikre barrieremetoder i samsvar med retningslinjene for immunundertrykkende midler i minst 12 måneder fra starten av behandlingen (9 måneder etter seponering av immunundertrykkende midler). Bruk av barrieremetoder anbefales derfor i minst 12 måneder etter administrasjon av Glybera.

Bruk av p-piller er kontraindisert hos LPLD-pasienter (se pkt. 4.3), da dette kan forverre den underliggende sykdommen

Menn, også vasektomerte menn, anbefales å benytte barrieremetoder i minst 12 måneder etter administrasjon av Glybera.

#### Graviditet

Svært begrensede kliniske data er tilgjengelig om bruk av Glybera under svangerskap. Studier på dyr indikerer ingen skadelige effekter på svangerskap eller embryo-/fosterutvikling forårsaket av Glybera (se pkt. 5.3).

Glybera må ikke administreres til gravide med mindre den mulige nytten for moren oppveier den mulige risikoen for fosteret.

### Amming

Det er ukjent om Glybera blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Glybera bør ikke administreres til kvinner som ammer, så lenge ammingen pågår.

### Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data om effekten av Glybera på fertilitet. Effekt på fertilitet hos hanner og hunner er ikke undersøkt ved dyrestudier.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Glybera har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet ble ofte observert etter administrasjon av Glybera (se pkt. 4.8). Pasienter som opplever svimmelhet frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste rapporterte bivirkningene er smerter i ekstremitetene, som oppstår hos omtrent en tredel av pasientene. Én pasient fikk diagnosen lungeemboli 7 uker etter behandlingen. Med tanke på den lille pasientpopulasjonen og størrelsen på kohortene, gir ikke registrerte bivirkninger og alvorlige bivirkninger et komplett perspektiv på typen og hyppigheten av disse hendelsene.

### Sammendrag av bivirkninger i tabellformat

Bivirkningene er oppført nedenfor etter MedDRAs organklassesystem og frekvenskonvensjon. Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRAs organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Redusert matlyst
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Sviende følelse, svimmelhet, formikasjon, presynkope
Karsykdommer		Hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Anstrengelsesdyspné, lungeemboli
Gastrointestinale sykdommer		Magesmerter, kvalme, forstoppelse
Hud- og underhudssykdommer		Unormal hårvekst, palmoplantart erytrodysestesi-syndrom, utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i ekstremitetene	Artritt, ubehag i ekstremitetene, muskelpasmer, muskelforstrekning, stivhet i muskler og skjelett, myalgi, muskelsmerter, nakkesmerter, tyngdefølelse, akutt myositt og kronisk myositt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tretthet, hypertermi	Frysninger, smerter på injeksjonsstedet, perifert ødem, pyreksi

Undersøkelser	Forhøyede verdier av serum kreatinkinase-aktivitet	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Kontusjon	Ubehag på injeksjonsstedet, ødem på injeksjonsstedet, kløe på injeksjonsstedet

#### Immunogenisitet

Det ble sett en immunrespons til tross for bruk av immunundertrykkende midler.

Ved kliniske studier med Glybera var antistoffer mot AAV-proteinskall (adenoassosiert virus) til stede før behandling hos 18 av 27 forsøkspersoner, anti-AAV-antistoffer oppsto eller økte etter administrasjon av Glybera hos alle forsøkspersoner. Den kliniske relevansen av antistoffresponsen er ennå ukjent (se pkt. 4.2 vedrørende readministrering).

Det ble ikke brukt nøytralisator.

T-cellerresponsene mot AAV ble påvist hos omtrent halvparten av forsøkspersonene kun etter terapi. Ingen T-cellerrespons på LPL ble påvist hos noen forsøkspersoner.

Med unntak av et tilfelle av feber (39,9 °C) i studien CT-AMT-011-01 som ble gikk tilbake i løpet av et døgn, oppsto ingen alvorlige bivirkninger relatert til Glybera eller immunundertrykking.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

### **4.9 Overdosering**

Prekliniske studier med doser som var ti ganger høyere enn anbefalt dose ( $1 \times 10^{13}$  gk / kg), førte ikke til noen generelle, uheldige systemiske tegn eller symptomer. Symptomatisk og støttende behandling som anses nødvendig av behandlende lege, anbefales ved en overdose.

Dersom to doser administreres ved en feil på samme injeksjonssted, kan det føre til flere lokale reaksjoner, som bloduttredelser eller sensitivitet.

Lokal smerte eller sensitivitet kan behandles symptomatisk, for eksempel ved administrasjon av lokal eller systemisk smertelindring.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre kolesterol- og triglyseridsenkende midler, ATC-kode: C10AX10.

#### Virkningsmekanisme

Glybera inneholder den humane LPL-genvarianten LPL S447X i en adenoassosiert virusserotype 1 (AAV1)-vektor som er spesielt rettet mot muskelen. Glybera injiseres som en éngangsserie i muskelen i underekstremitetene, der det tas opp av myocytter. Elementene av vektoren ble valgt slik at ekspresjon av LPL S447X-genet fremmes ved opptak av ekspresjonsmaskineriet til cellen og myocytterne produserer proteinproduktet til transgenet LPL S447X uten at vektoren kan reproducere seg selv.

#### Farmakodynamiske effekter

Lipoproteinlipase er et viktig "førstetrinnsenzym" ved metabolisering av lipoproteiner etter inntak av fett i kosten. En forbigående reduksjon i fastende triglyserider i opptil 12 uker kunne observeres hos noen pasienter i kliniske studier. Videre tillater Glybera ekspresjon av LPL-protein i den injiserte muskelen, noe som gjenspeiles ved forbedring av postprandial kylomikron-metabolisme (CM)

observert i en liten undergruppe av pasienter.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Den kliniske effekten og sikkerheten til Glybera er evaluert ved tre kliniske intervensjonsstudier med AAV1-LPL<sup>S447X</sup> hos LPLD-pasienter.

Før to av disse kliniske studiene ble det utført prospektive observasjonsstudier for å vurdere nivået av fastende triglyserider (TG) og symptomer og tegn på LPLD hos pasienter som ble holdt på en fettfattig diett. Streng overholdelse av en fettbegrensende diett var vanskelig.

Standard genetisk analyse (sekvensering) ble brukt i de kliniske studiene av Glybera. En passende CE-merket test eller full gensekvensering bør brukes for å bekrefte diagnosen.

#### Klinisk studie CT-AMT-010-01

AAV1-LPLS447X ble administrert til 8 LPLD-pasienter i en åpen, 12-ukers doseeskaleringsstudie ( $1 \times 10^{11}$  gk til  $3 \times 10^{11}$  gk per kg kroppsvekt i.m.). Ingen alvorlige legemiddelrelaterte bivirkninger oppsto, og ingen dosebegrensende toksisitet ble observert. Hos halvparten av forsøkspersonene ble det sett en T-cellerespons på vektoren. Sammenlignet med før administrasjon ble det registrert en forbigående og variabel reduksjon i mediane triglyseridnivåer for alle pasienter.

#### Klinisk studie CT-AMT-011-01

Målet med denne åpne, doseeskaleringsstudien, var å vurdere sikkerhetsprofilen og reduksjonen av fastende plasmatriglyseridnivå (TG) 12 uker etter administrasjon av Glybera hos 14 LPLD pasienter. Alle pasientene ble satt på fettfattig diett i den 12-ukers hovedstudien. De to første innregistrerte pasientene fikk en dose på  $3 \times 10^{11}$  gk / kg, de neste 4 pasientene fikk en dose på  $3 \times 10^{11}$  gk / kg med immunundertrykkende regime (oral cyklosporin og oral mykofenolatmofetil fra dagen etter Glybera-administrasjonen, i 12 uker), og de siste 8 pasientene fikk en dose på  $1 \times 10^{12}$  gk / kg med immunundertrykkende regime. T-celleresponser ble sett hos omtrent halvparten av pasientene uten klinisk sekvele. Med utgangspunkt i triglyseriddataene ser det ut til at dosen på  $1 \times 10^{12}$  gk / kg er den mest optimale.

#### Klinisk studie CT-AMT-011-02

Dette er en åpen studie av alipogentiparvovec ved en fast dose på  $1 \times 10^{12}$  gk / kg kroppsvekt administrert ved en enkeltserie av intramuskulære injeksjoner. Fem egnede personer deltok i studien, og alle deltakerne fikk alipogentiparvovec. Deltakerne fikk også en daglig dose av ciklosporin på 3 mg/kg/dag og en dose av mykofenolatmofetil på 2 g/dag fra og med tre dager før administrasjon av alipogentiparvovec til og med uke 12. Én enkelt intravenøs bolus med metylprednisolon (1 mg/kg kroppsvekt) ble gitt 30 minutter før administrering av alipogentiparvovec. Én pasient ble diagnostisert med lungeemboli 7 uker etter behandlingen. En forbigående reduksjon i fastende triglyserider i opptil 12 uker har blitt observert hos noen pasienter. Etter dette tidspunktet gikk triglyseridnivåene tilbake til baseline. Hos 5/5 pasienter ble det påvist en forbedring i postprandial CM-metabolisme inntil uke 14, og hos 3/3 pasienter som fikk oppfølging til uke 52.

Alle intervensjonsstudier fortsatte til langsiktige oppfølgingsstudier. Pasientene i CT-AMT-010-01 er fulgt opp i 5 år (n=6) etter terapiadministrasjon, pasientene i CT-AMT-011-01 i opptil 5 år (n=13) og pasientene i CT-AMT-011-02 i opptil 1 år (n=3).

Muskelbiopsier som ble tatt et halvt år etter administrasjon, viste langvarig ekspresjon av LPL-genet og tilstedeværelse av biologisk aktivt LPL-protein.

#### Klinisk studie CT-AMT-11-03

CT-AMT-011-03-studien var en kombinert retrospektiv og prospektiv studie av pasienter som hadde deltatt i studie CT-AMT-10-01, CT-AMT-11-01, CT-AMT-11-02.

Ved en oppfølgingstid på inntil 3 år etter behandlingen, var det en nedadgående trend i forekomst og alvorlighetsgrad av pankreatitt hos de 12 pasientene som hadde flere tilfeller i sin levetid.

Klinisk studie CT-AMT-11-05

Videre oppfølging av pasienter som deltok i CT-AMT-11-03-studien (til en median på 5,8 år etter eksponering for Glybera) viste en reduksjon i sykehusopphold på 1 dag per pasient per år sammenlignet med samme lengde tid før eksponering.

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Glybera i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling for lipoproteinlipasemangel (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet, og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Glybera forventes å nedbrytes via katabolske metabolismeveier for endogene proteiner og DNA.

#### Ikke-klinisk biodistribusjon

Etter intramuskulær administrasjon av Glybera til mus, ble vektor-DNA forbigående påvist i blodomløpet. Åtte dager etter administrasjon ble høye nivåer av vektor-DNA-sekvens påvist i injisert muskel og i drenerende lymfeknuder. Bortsett fra på injeksjonsstedet ble høyeste antall vektor-DNA-kopier funnet i leveren og blodet. Det laveste antallet kopier ble funnet i hjerne, lunger, hjerte og ikke-injiserte muskelgrupper. I gonader og reproduksjonsorganer ble vektor-DNA-kopier funnet i lave nivåer. Vektor-DNA-nivået i injisert muskel og inguinale lymfeknuder forble høyt over lengre tid, mens det sank jevnt i de andre organene. Nivået av Glybera-vektor-DNA som ble funnet i gonader, var målbart, men lavere enn i andre organer som ikke var målorganer.

Samtidig immunundertrykkende behandling påvirket ikke biodistribusjonsmønsteret, verken ved lav eller høy dose hos mus. Biodistribusjonsmønsteret var svært likt hos de andre testede artene (katter og kaniner).

#### Klinisk farmakokinetikk og clearance

Clearance ble vurdert ved de kliniske studiene ved å samle spytt, urin og sæd. Ved CT-AMT-011-02 ble også feces samlet. Etter administrasjon av Glybera til deltakerne, ble de høyeste vektor-DNA-konsentrasjonene påvist i serum, med en clearance på en til to log per uke.

I spytt var vektor-DNA fremdeles sporbart i opptil 12 uker, i urin i opptil 10 uker og i sæd i opptil 26 uker. Med unntak av to pasienter fikk alle immunundertrykkende midler i 12 uker. Det er en teoretisk risiko for at samtidig administrasjon av det immunundertrykkende regimet fører til lengre persistens av virus-DNA i serum samt lavere clearance i spytt, urin og sæd.

Høye nivåer av vektor-DNA ble observert i opptil 12 måneder etter injisering i benmuskel, målvev for Glybera, men ikke i ikke-injisert muskel.

#### Farmakokinetikk i spesielle populasjoner, f.eks. eldre/nedsatt nyrefunksjon osv.

Glybera injiseres direkte i målorganet, skjelettmuskulaturen. Lever- og nyrefunksjon, cytokrom P450-polymorfismer og aldring forventes ikke å påvirke den kliniske effekten eller sikkerheten til Glybera.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Ved injeksjon ble Glybera godt tolerert i alle dyrestudier som ble utført, uten merkbare kliniske tegn. Hos mus ble det sett lokale cellulære infiltrater og tegn på degenerering og regenerering uten nekrose ved klinisk dose i den injiserte muskelen ved histopatologisk undersøkelse. Disse effektene var doseavhengige, men viste regresjon over tid. Som forventet utviklet alle dyr antistoffer for AAV-proteinskallet.

Ved behandling fire uker før paring ble det ikke sett noen toksisitet hos mor eller foster eller utviklingstoksitet hos mus. Ingen vektor-DNA kunne påvises i fostrene etter behandling av verken hunn- eller hanndyr før paring.

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier. I toksisitetsstudier ble det imidlertid ikke identifisert noen tumorøkning. Selv om det ikke foreligger en fullstendig adekvat dyremodell med hensyn til det tumorigene potensialet, tyder ikke de tilgjengelige toksikologiske dataene på at tumorigenitet er et problem.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Dinatriumfosfat, vannfritt

Kaliumklorid

Kaliumdihydrogenfosfat

Natriumklorid

Sukrose

Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

### **6.3 Holdbarhet**

18 måneder for frosne hetteglass.

Etter opptining må legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart etter opptining, skal hetteglassene oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys, i maksimalt 8 timer.

Hvis det har tint, skal legemidlet ikke fryses på nytt.

Hvis det ikke oppbevares i kjøleskap, kan legemidlet oppbevares i sprøyter ved høyst 25 °C, beskyttet mot lys, i maksimalt 8 timer.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Hetteglasset skal oppbevares og transporteres frossent ved -25 °C til -15 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

### **6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon**

1 ml oppløsning i et 2 ml hetteglass (glass) med silikonisert injeksjonspropp i klorbutyl og med flippkorkforsegling.

Hver støpte, transparente, forseglede plastform inneholder enten 2 eller 3 individuelle hetteglass med et væskeabsorberende ark. Ytteresken inneholder et varierende antall former i henhold til den nødvendige, pasientspesifikke dosen.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

#### Instruksjoner vedrørende tillaging, håndtering og destruksjon

Følg lokale retningslinjer for biosikkerhet ved håndtering og avhending av legemidler med genmodifiserte organismer.

Arbeidsflater og materiell som kan ha vært i kontakt med Glybera, må dekontamineres med egnede virusdrepende desinfeksjonsmidler som virker mot virus uten kappe (som hypokloritt og klorfrigivere) i minst 10 minutter.

#### Tillaging av Glybera for administrasjon

Etter beregning av mengden Glybera som skal administreres (se pkt. 4.2) tas riktig antall hetteglass til engangsbruk ut av fryseren og las tine i romtemperatur (15 °C til 25 °C), omtrent 30-45 minutter før fylling av sprøytene.

Etter tining skal hvert hetteglass snus forsiktig to ganger for å sikre en jevn blanding. Hetteglassene skal inspiseres visuelt for partikkelutfelling og misfarging. Den klare til lett slørede og fargeløse løsningen må være fri for synlige partikler. Kun klare og fargeløse oppløsninger uten synlige partikler må brukes. Hvis et hetteglass er skadet, bør ikke sprøytene til injeksjon tillages, og injeksjonsprosedyren bør utsettes til et senere tidspunkt. Innehaveren av markedsføringstillatelsen må informeres umiddelbart.

Glybera leveres i en pasientspesifikk pakning og vil derfor inneholde nøyaktig antall hetteglass for hver pasient, beregnet ut fra pasientens vekt.

Beregnet mengde sprøyter skal fylles fra de tinede hetteglassene, og de skal merkes og settes i en beholder som er beskyttet mot lys og egnet for transport til rommet der pasienten skal gjennomgå de intramuskulære injeksjonene.

For å unngå eventuell injeksjon av partikler fra proppen som følge av to uttrekkinger, skal det brukes én nål for uttrekking fra hetteglasset (som skal bli værende i proppen) og en separat nål til hver sprøyte.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/791/001

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første tillatelse: 25 oktober 2012

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

**A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk aktivt virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale pkt. 4.2)

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Legemiddelovervåkningssystem**

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at legemiddelovervåkningssystemet, presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge legemidlet er på markedet.

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency). PSUR-syklus for legemidlet bør følge halvårlig syklus inntil annet er godkjent av CHMP.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen forplikter seg til å utføre studier og ytterligere aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning og oppfølgingsplan slik det er beskrevet i legemiddelovervåkingsplanen, som er en del av den omforente risikohåndteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) presentert i Modul 1.8.2. i søknaden om markedsføringstillatelse samt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av CHMP (Komiteen for legemidler for mennesker).

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal enhver oppdatert RMP sendes inn på samme tidspunkt som den påfølgende Periodic Safety Update Report (PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- når det fremkommer ny informasjon av betydning for den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkingsplanen eller risikominimeringsaktiviteter;
- innen 60 dager etter at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd;
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

### **• Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sette opp et sykdomsregister for å samle inn informasjon om epidemiologi av sykdommen og demografi, sikkerhet og effektivitetsresultater for pasienter med familiær LPLD som behandles med Glybera. Detaljer om driften av registeret skal avtales med de nasjonale kompetente myndigheter i hver medlemsstat.

Alle pasienter som har fått behandling med Glybera skal føres inn i registeret. I tillegg skal pasienter som har blitt behandlet med Glybera i kliniske studier, føres inn i registeret når studien avsluttes. Leger skal også oppfordres til å registrere pasienter med familiær LPLD som ikke behandles med Glybera.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal avtale detaljer om et program med begrenset adgang med de nasjonale kompetente myndigheter, og må gjennomføre et slikt program nasjonalt før lanseringen. Glybera skal kun gis dersom helsepersonell som er involvert i behandlingen av en pasient har fått opplæringspakken og hvis forskriveren bekrefter at pasienten samtykker i å delta i registeret.

Opplæringspakken for helsepersonell må avtales med de nasjonale kompetente myndigheter før den distribueres, og består av følgende komponenter:

- Produktinformasjon (preparatomtale, pakningsvedlegg og varslingskort for pasienten)
- Undervisningsmateriell for helsepersonell
- Undervisningsmateriell for pasientene
- Pasientens hendelsesdagbok

1) Undervisningsmateriell for farmasøyter inkludert følgende viktige sikkerhetselementer:

- Detaljerte retningslinjer for produktmottak og oppbevaring, prosedyre for klargjøring, håndtering og avhending av Glybera
- Veiledning for å sikre at pasientene mottar varslingskort for pasienten som følger med pakken.

2) Undervisningsmateriell til leger og annet helsepersonell som er involvert i behandling av pasienter med Glybera, inkludert følgende viktige sikkerhetselementer:

- Retningslinjer for sikker håndtering, administrasjon og avhending av Glybera
- Veiledning om valg av egnede pasienter for behandling med Glybera, inkludert:
  - behovet for genetisk testing skal utføres før behandlingsstart for å identifisere de pasientene som er kvalifisert for behandling

- at pasienter ikke bør ta platehemmende midler eller andre antikoagulantia samtidig med injeksjonen
- behovet for å utelukke infeksjon før immunsuppressiv behandling
- behovet for at alle pasienter skal ta del i et langsiktig overvåkningsprogram
- Behovet for regional anestesi eller spinalanestesi
- Veiledning om behovet for immunsuppressiv administrasjon før og etter behandlingen
- Veiledning om behovet for å måle immunrespons ved baseline (studiestart) og etter 6 og 12 måneder
- Veiledning om forebygging av risiko forbundet med intramuskulære injeksjoner av Glybera, herunder behovet for injeksjoner som skal administreres under ultralyd eller elektrofysiologisk veiledning
- Detaljerte instruksjoner om dosen, antall og lokalisering av injeksjonene
- Veiledning om overvåking av pasienten, blant annet med tanke på feber
- Informasjon om bruk av Glybera og unngåelse av graviditet.
- Behovet for å gi undervisningsmateriell til pasienter og be om deres informerte samtykke til å bli innskrevet i registeret før behandling
- Behovet for å gi råd til pasientene om:
  - behovet for og varigheten av barriereprevensjon
  - ikke å donere organer eller blod eller celler
  - om behovet for å fortsette på en fettfattig diett og fortsette å la være å drikke alkohol
  - nødvendigheten av å ha pasientkortet, som er inkludert i hver pakke, med seg hele tiden
  - bruk av hendelsesdagboken
- Detaljer om sykdomsregistret:
  - at registrering er obligatorisk for pasienter som behandles med Glybera
  - at pasienter som har blitt behandlet med Glybera i kliniske studier skal føres inn i registeret når studien avsluttes.
  - at pasienter med familiær LPLD som ikke behandles med Glybera, skal registreres når det er mulig.
  - nødvendigheten av å innhente pasientens informerte samtykke før behandling
  - hvordan man registrerer pasientene – inkludert de som ikke ble behandlet med Glybera

3) Undervisningsmateriell for pasienter som behandles med Glybera, inkludert følgende viktige sikkerhetselementer:

- Informasjon om behandlingsprosedyren for Glybera
- Informasjon om tegn og symptomer som skal overvåkes etter behandling, herunder:
  - Informasjon om tegn og symptomer på reduksjon / tap av effekt
  - bruken av hendelsesdagboken og hva som skal noteres
- Informasjon om behovet for langsiktig oppfølging for Glybera, inkludert registret
- Informasjon om behovet for å unngå graviditet
- Råd om nødvendigheten og varigheten av barriereprevensjon
- Ikke å donere organer eller blod eller celler
- Råd om behovet for å fortsette på en fettfattig diett og fortsette å la være å drikke alkohol
- Nødvendigheten av å ha pasientkortet, som er inkludert i hver pakke, med seg hele tiden

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal også se til at det er et pasientkort i hver legemiddelpakke, den aktuelle teksten er inkludert i Vedlegg III.



**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

Utgått markedsføringstillatelse

**A. MERKING**

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE**

Blå boks

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Glybera  $3 \times 10^{12}$  genomkopier / ml injeksjonsvæske, oppløsning  
alipogentiparvovec

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 1 ml uttrekkbar oppløsning med  $3 \times 10^{12}$  genomkopier (gk)  
alipogentiparvovec.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Kaliumklorid  
Kaliumdihydrogenfosfat  
Natriumklorid  
Dinatriumfosfat  
Sukrose  
Vann til injeksjonsvæsker  
Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning  
Pasientspesifikk pakning som inneholder et tilstrekkelig antall hetteglass til dosen for hver pasient  
Væskeabsorberende papir følger med.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Intramuskulær bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP  
Holdbarhet etter første åpning, i sprøytene: 8 timer (hvis det er plass)

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevar og transporter hetteglasset frossent ved  $-25\text{ °C} \pm$  til  $-15\text{ °C}$ .  
Oppbevar ampullene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte organismer.  
Ubrukt legemiddel må avhendes i samsvar med lokale bestemmelser for genetisk modifiserte organismer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/791/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UMLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**TRANSPARENT FORSEGLET PLASTHYLSTER-ETIKETT (pakning med 2 hetteglass)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Glybera  $3 \times 10^{12}$  genomkopier / ml injeksjonsvæske, oppløsning  
alipogentiparvovec

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

uniQure biopharma B.V.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Intramuskulær bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oppbevares frossent ved  $-25\text{ °C} \pm$  til  $-15\text{ °C}$ .

Dette produktet inneholder genetisk modifiserte organismer.

Pakningsstørrelse 2 hetteglass

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**TRANSPARENT FORSEGLET PLASTHYLSTER-ETIKETT (pakning med 3 hetteglass)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Glybera  $3 \times 10^{12}$  genomkopier / ml injeksjonsvæske, oppløsning  
alipogentiparvovec

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

uniQure biopharma B.V.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Intramuskulær bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oppbevares frossent ved  $-25\text{ °C}$  til  $-15\text{ °C}$ .

Dette produktet inneholder genetisk modifiserte organismer.

Pakningsstørrelse 3 hetteglass

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Glybera  $3 \times 10^{12}$  genomkopier / ml injeksjonsvæske, oppløsning  
alipogentiparvovec  
Intramuskulær bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 ml

**6. ANNET**

Oppbevares frossent ved  $-25^{\circ}\text{C}$  til  $-15^{\circ}\text{C}$ .

Dette produktet inneholder GMO (genetisk modifiserte organismer).

## Varslingskort for pasienten

### Informasjon på fremsiden:

Glybera

Varslingskort for pasienten

Individuelt lotnummer:

Behandlingsdato:

Legens navn:

Legens tlf.nr.:

Pasientens kodenummer:

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker:

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61

1105 BA Amsterdam

Nederland

### Informasjon på baksiden:

Informasjon for pasientene: Gå alltid med dette pasientkortet! Vis dette kortet til helsepersonell (lege, sykepleier) ved konsultasjon eller innleggelse!

Informasjon for helsepersonell: Innehaveren av dette kortet har fått Glybera, et genterapeutisk legemiddel mot familiær lipoproteinlipasemangel, som inneholder genmodifiserte organismer. Glybera er kun godkjent for engangsbehandling og skal ikke readministreres. Ved rapportering av mulige bivirkninger, må du inkludere det individuelle lotnummeret som er trykt på forsiden av dette kortet. Innehaveren må ikke donere blod, organer eller vev og må bruke barriereprevensjon i minst 12 måneder etter behandling med Glybera.

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

Utgått markedsføringstillatelse

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Glybera 3 x 10<sup>12</sup> genomkopier / ml injeksjonsvæske, oppløsning alipogentiparovec

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.
- Du har fått et pasientkort av legen din. Les det nøye og følge veiledningen.
- Du må vise dette kortet til helsepersonell (lege, sykepleier) ved konsultasjon eller innleggelse. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Glybera er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Glybera
3. Hvordan du bruker Glybera
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Glybera
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Glybera er og hva det brukes mot

Glybera inneholder alipogentiparovec, et genterapi-produkt som virker ved å levere et gen inn i kroppen for å rette opp en genetisk mangel. Det tilhører en legemiddelgruppe som kalles lipidmodifiserende midler.

Glybera brukes til å behandle en spesifikk, arvelig lidelse som kalles "lipoproteinlipasemangel (LPLD)".

Lipoproteinlipase (LPL) er et stoff som forekommer naturlig i kroppen (et enzym) og som kontrollerer nivået av visse fettstoffer i blodet. Ved lipoproteinlipasemangel mangler dette enzymet på grunn av en genetisk defekt. Personer som har denne lidelsen, bygger opp svært høye fettnivåer i blodet (hyperkylomikronemi).

Glybera brukes til å behandle voksne pasienter som er diagnostisert med lipoproteinlipasemangel (LPLD) og som lider av alvorlige eller gjentatte betennelser i bukspyttkjertelen, til tross for fettfattig diett. Diagnosen LPLD må bekreftes med genetisk testing. Indikasjonen er begrenset til pasienter med målbare nivåer av LPL-protein. Du vil få forskrevet Glybera bare hvis du har et påviselig nivå av LPL-proteiner i blodet.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Glybera

**Bruk ikke Glybera:**

- dersom du er allergisk overfor alipogentiparovec eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom immunforsvaret ditt ikke fungerer som det skal
- dersom du har økt blødningsrisiko og / eller en muskelsykdom

- dersom du tar p-piller

Hvis noe av det ovenstående gjelder for deg, eller hvis du er usikker på noe av ovenstående, må du snakke med legen din før du får Glybera.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

- Det er viktig at du fullt ut forstår nytte og risiko forbundet med behandlingen ved å diskutere det med legen din
- Det er viktig at du informerer legen din hvis du har en aktiv infeksjon av en eller annen type, før du tar legemidlene du vil få for å redusere kroppens forsvarssystem (immunundertrykkende midler) og før du får Glybera. Se også pkt. 3, "Hvordan du bruker Glybera".
- Glybera er et genterapi-produkt. Det inneholder genetisk modifiserte organismer. Etter behandling med Glybera, må du ikke gi blod, organer, vev og celler til transplantasjon, for å unngå å spre celler som inneholder legemidlet ditt.
- Informer legen din dersom du lider av diabetes.
- Du bør fortsette å følge vanlig fettfattig diett og unngå alkohol. Personer som er diagnostisert med lipoproteinlipasemangel anbefales å følge dietten nøye, både før og etter Glybera-terapien. De bør begrense inntaket av "normalt kostfett" og bør ikke drikke alkohol.

### **Ytterligere overvåkingstester**

Det vil bli tatt små blodprøver før behandling og 6 måneder og 12 måneder etter behandling for å måle hvordan kroppens immunforsvar reagerer på behandlingen med Glybera.

### **Barn og ungdom**

Glybera anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Glybera**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler. Informer legen din spesielt hvis du bruker noe av følgende før du får Glybera:

- Et legemiddel som påvirker blodkoagulering, f.eks. acetylsalisylsyre (f.eks. aspirin), et stoff som finnes i mange legemidler som brukes til å lindre smerte og redusere feber, samt legemidler for å hindre blodkoagulering, for eksempel antikoagulantia som warfarin, heparin. Disse legemidlene må ikke tas i minst én uke før injeksjonene i bena til én dag etter at du har fått injeksjonene. Hvis du bruker disse legemidlene før du får eller samtidig som du får Glybera, kan det oppstå unødvendige bloduttredelser eller blødninger på injeksjonsstedene.
- P-piller (se pkt. 2, "Bruk ikke Glybera").

### **Inntak av Glybera sammen med alkohol**

Personer som er diagnostisert med lipoproteinlipasemangel anbefales å følge dietten nøye, både før og etter Glybera-terapien. De bør ikke drikke alkohol.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid

Glybera anbefales vanligvis ikke til bruk under svangerskap. Det foreligger svært begrenset informasjon om sikkerheten til Glybera hos gravide.

- Det er viktig at du informerer legen din hvis du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vurderer fordelene for deg mot risikoen for barnet hvis du bruker Glybera mens du er gravid.
- Benytt barrieremetoder som kondomer under behandlingen og i minst 12 måneder etter administrasjon av Glybera for å unngå å bli gravid. P-piller må ikke brukes, da det kan forverre sykdommen. Bruk kondomer for at så lite Glybera som mulig overføres til/fra partneren din.
- Hvis du blir gravid under behandling med Glybera, må du informere legen din.

Det er ikke kjent om Glybera går over i morsmelk. Amming anbefales ikke under behandling med Glybera.

**Mannlige pasienter** må bruke kondom i minst 12 måneder etter injeksjon med Glybera. Bruk av kondomer reduserer mengden Glybera som kan overføres til kvinnens kropp.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Svimmelhet er en vanlig bivirkning etter administrasjon av Glybera. Du bør vurdere dette når du kjører eller bruker maskiner. Snakk med legen din om dette.

### **Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Glybera**

Glybera inneholder natrium og kalium. Mengden natrium og kalium du kan få i deg, er avhengig av antallet injeksjoner du trenger. Legen din må beregne dette etter vekten din.

Dette må du ta hensyn til hvis du er på en natriumfattig (salfattig) diett.

Dette legemidlet inneholder kalium, under 1 mmol (39 mg) per administrasjon på 27 injeksjonssteder til 60 injeksjonssteder, dvs. det er praktisk talt "kaliumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Glybera**

Glybera-terapien overvåkes av en lege som er spesialist på behandling av pasienter som har din sykdom, og gis av kvalifisert og opplært lege eller sykepleier.

Glybera gis i løpet av ett sykehusbesøk. Da settes en serie injeksjoner (27 - 60 injeksjoner) i musklene i både lår og legger. Dosen du trenger, er avhengig av vekten din, og beregnes av legen.

På grunn av det store antallet individuelle injeksjoner du får under Glybera-terapien, får du enten regionalanestesi i ryggraden (som kun bedøver bena dine) eller lokalbedøvelse før du får Glybera-injeksjonene. Legen din snakker med deg om anestesimidlet og hvordan det blir gitt.

Etter at du har fått Glybera, kan det hende at bena dine har en gulaktig farge. Årsaken til dette er at jod kan ha bli brukt til å rense (sterilisere) bena dine før du fikk legemidlet. Dette forsvinner etter kort tid. Du må bli på sykehuset i noen timer eller over natten til det er sikkert at du ikke har fått bivirkninger fra legemidlet eller anestesimidlet.

Glybera bør kun gis i løpet av én behandling. Ny behandling med Glybera etter denne første behandlingen anbefales ikke.

Det er viktig at immunsystemet ditt (kroppens forsvarssystem) ikke har blitt aktivert når Glybera gis første gang. For å unngå dette vil legen din også forskrive behandling som vil undertrykke immunsystemet (kjent som et immunundertrykkende middel), som begynner 3 dager før injeksjonen med Glybera og varer i 12 uker etterpå. Eksempler på disse immunundertrykkende midlene er cyklosporin, mykofenolatmofetil. Dessuten blir kanskje metylprednisolon gitt en halv time før Glybera. Det er viktig at du tar disse legemidlene i henhold til instruksjonene du får. Ikke slutt å bruke disse uten at du først har snakket med legen din.

Be legen om mer informasjon om det immunundertrykkende legemidlet du skal ta.

### **Dersom du tar for mye av Glybera**

Da dette legemidlet blir gitt av en lege, er det usannsynlig at du vil få for mye. Hvis du får to doser på ett injeksjonssted ved en feil, kan det føre til flere lokale reaksjoner, som bloduttredelser eller sensitivitet. Legen din behandler dette på egnet måte.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Svært vanlige** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- smerter i ben(a) (smerter i ekstremitetene)
- økt kroppstemperatur
- tretthet/utmattelse
- hodepine
- bloduttredelser i lår- og leggmuskel på grunn av injeksjonene. De varer bare kort tid.
- økt nivå av muskelenzymet kreatinkinase i blodet

**Vanlige** (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- magesmerter
- kvalme
- forstoppelse
- frysninger
- feber
- muskelsmerter og leddsmerter, smerter og stivhet
- pustevansker, brystmerter ved innånding og hjerteklapp, som kan forårsakes av blokkering av den viktigste blodåren i lungene
  
- sviende følelse
- høyt blodtrykk
- følelse av at insekter kravler på (eller under) huden
- vann i kroppen (væskeretensjon)
- redusert appetitt
- svimmelhet
- hudutslett
- muskelspasmer
- ørhet
- hårvekst
- ubehag på injeksjonsstedet, hevelse, utslett og smerte

### **Bivirkninger av de immunundertrykkende midlene**

I tillegg til å få Glybera, vil du få andre legemidler, som kalles immunundertrykkende midler (se pkt. 3, "Hvordan du bruker Glybera"). Det er viktig at du spør legen din om bivirkningene av disse andre legemidlene. Legen din skal gi deg en kopi av pakningsvedlegget (som dette) for de immunundertrykkende midlene du må ta. Ikke slutt å bruke disse uten å snakke med legen din først.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Glybera**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Hetteglass må oppbevares og transporteres frosne ved -25 °C til -15 °C.

Oppbevar i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter opptining må legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart etter opptining, skal hetteglassene oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys, i maksimalt 8 timer.

Hvis det ikke oppbevares i kjøleskap, kan legemidlet oppbevares i sprøyter ved høyst 25 °C, beskyttet mot lys, i maksimalt 8 timer.

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte organismer og må avhendes i henhold til lokale bestemmelser for slike legemidler.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetningen av Glybera

Virkestoff er alipogentiparvovec.

Hvert hetteglass med alipogentiparvovec inneholder 1 ml oppløsning med  $3 \times 10^{12}$  genomkopier (gk). Hver pasientspesifikke pakning inneholder en tilstrekkelig mengde hetteglass til å dosere hver pasient med  $1 \times 10^{12}$  gk / kg kroppsvekt.

Hjelpestoffer er dinatriumfosfat, kaliumklorid, kaliumdihydrogenfosfat, natriumklorid, sukrose og vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan Glybera ser ut og innholdet i pakningen

Glybera er en klar til lett sløret, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning, som leveres i et klart hetteglass av glass med en silikonisert injeksjonspropp og flippkorkforsegling.

Hver støpte, transparente, forseglede plastform inneholder enten 2 eller 3 individuelle hetteglass med et væskeabsorberende ark. Den pasientspesifikke pakningen inneholder et varierende antall former med utgangspunkt i pasientens kroppsvekt.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

#### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

#### Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **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

#### **Nederland**

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

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

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>  
Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

### **Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

Glybera-terapien må forskrives av og administreres under tilsyn av en lege med kompetanse på behandling av LPLD-pasienter og administrering av genterapi, i full konsultasjon med pasienten. Under administrasjon av Glybera skal egnet medisinsk behandling og tilsyn alltid være lett tilgjengelig i tilfelle det skulle oppstå en anafylaktisk hendelse etter administrasjon av genterapien.

#### Dosering

Maksimal total dose Glybera som kan administreres, er  $1 \times 10^{12}$  gk / kg kroppsvekt.

Glybera er kun godkjent for engangsbehandling. Det foreligger ingen data vedrørende readministrasjon av Glybera, og Glybera skal derfor ikke readministreres.

Glybera administreres som en engangsserie med intramuskulære injeksjoner i bena. Dosen per injeksjonssted er  $1,5 \times 10^{12}$  gk eller 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Det må brukes sprøyter på 1 ml med 0,5 ml-volumet tydelig merket. Volum per injeksjonssted må ikke overstige 0,5 ml. Sprøytene er kun til engangsbruk.

Behandlingen skal overvåkes ved å måle nøytraliserende antistoffer og T-cellerespons på AAV1 og LPL<sup>S447X</sup> og T-cellerespons ved baseline, samt hver 6. og 12. måned etter behandlingen.

Glybera bør kun brukes når diagnosen LPLD har blitt bekreftet med en tilfredsstillende gentest (se pkt. 5.1).

For å beregne antall hetteglass, fastsettes pasientens vekt til nærmeste hele kilo. Pasientens vekt deles på 3, og rundes opp til neste hele tall. Dette er antallet hetteglass som kreves.

For å beregne antall injeksjonssteder og antall sprøyter, fastsettes pasientens vekt til nærmeste hele kilo. Pasientens vekt deles på 3, og uten å runde opp multipliseres så dette tallet med 2 og rundes opp til neste hele tall. Dette er antallet injeksjonssteder og totalt antall sprøyter (hver fylt med 0,5 ml) som er nødvendig for å administrere et volum på 0,5 ml pr injeksjonssted for å behandle pasienten.

Eksempler på typiske doseplaner basert på pasientenes kroppsvekt vises i tabellen nedenfor.

Kroppsvekt (kg)	Antall hetteglass (1 ml)	Antall sprøyter på 1 ml (hver fylt med 0,5 ml)	Antall injeksjonssteder
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

Fra tre dager før og i 12 uker etter administrasjon av Glybera skal det administreres et immunundertrykkende regime: cyklosporin (3 mg/kg/dag) og mykofenolatmofetil (2 x 1 g/dag) anbefales.

I tillegg skal det administreres en intravenøs bolus på 1 mg/kg metylprednisolon en halv time før Glybera-injeksjon.

#### Pediatrik populasjon

Sikkerheten og effekten til Glybera hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Eldre

Det foreligger begrensede erfaringer fra bruk av Glybera hos eldre. Ingen dosejustering av Glybera er nødvendig hos eldre.

Dose av immunosuppressivt legemiddel må kanskje justeres.

#### Nedsatt nyrefunksjon eller nedsatt leverfunksjon

Det foreligger begrensede erfaringer fra bruk av Glybera hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Ingen Glybera-dosejustering er nødvendig.

#### Administrasjonsmåte

Ved intramuskulær injeksjon vil pasienten få flere injeksjoner på 0,5 ml (én injeksjon per sprøyte), fordelt over musklene i både lår og legger under sterile forhold ved bruk av jod eller lignende.

Spinal eller regional anestesi anbefales før intramuskulær administrasjon på grunn av antallet injeksjoner som er nødvendig. Ved kontraindikasjon for slik prosedyre, anbefales i stedet dyp sedasjon.

Glybera må under ingen omstendigheter administreres intravaskulært.

Ultralydveiledning eller elektrofysiologisk veiledning anbefales for å sikre intramuskulær injeksjon.

#### Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering samt destruksjon

Følg lokale retningslinjer for biosikkerhet ved håndtering og avhending av legemidler med genmodifiserte organismer.

Arbeidsflater og materiell som kan ha vært i kontakt med Glybera, må dekontamineres med egnede virusdrepende desinfeksjonsmidler som virker mot virus uten kappe (som hypokloritt og klorfrigivere) i minst 10 minutter.

#### Tillaging av Glybera for administrasjon

Etter beregning av mengden Glybera som skal administreres (se avsnitt om dosering) tas riktig antall hetteglass til engangsbruk ut av fryseren og las tine i romtemperatur (15 °C til 25 °C), omtrent 30-45 minutter før fylling av sprøytene.

Etter tining snus hvert hetteglass forsiktig to ganger for å sikre en jevn blanding. Inspiser hetteglassene visuelt for partikkelutfelling og misfarging. Den klare til lett slørede og fargeløse løsningen må være fri for synlige partikler. Kun klare og fargeløse oppløsninger uten synlige partikler må brukes.

Hvis et hetteglass er skadet, bør ikke sprøytene til injeksjon tillages, og injeksjonsprosedyren bør utsettes til et senere tidspunkt. Innehaveren av markedsføringstillatelsen må informeres umiddelbart.

Glybera leveres i en pasientspesifikk pakning og vil derfor inneholde nøyaktig antall hetteglass for hver pasient, beregnet ut fra pasientens vekt.

Fyll beregnet mengde sprøyter fra de tinede hetteglassene. Pass på at de merkes og settes i en beholder som er beskyttet mot lys og egnet for transport til rommet der pasienten skal gjennomgå de intramuskulære injeksjonene.

For å unngå eventuell injeksjon av partikler fra proppen som følge av to uttrekkinger, skal det brukes én nål for uttrekking fra hetteglasset (som skal bli værende i proppen) og en separat nål til hver sprøyte.