

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Glybera, injektionsvæske, opløsning, 3×10^{12} genomkopier/ml

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Alipogentiparvovec indeholder den humane lipoproteinlipase (LPL)-genvariant LPL^{S447X} i en vektor. Vektoren består af en proteinskal, der er afledt af adeno-associeret virus serotype 1 (AAV1), cytomegalovirus (CMV) promotoren, der er et posttranskriptionelt regulerende element fra hepatitisvirus fra skovmurmeldyr, samt AAV2-deriverede ITR (inverted terminal repeats – modsat orienterede gentagelser). Alipogentiparvovec produceres ved hjælp af insektceller og rekombinant baculovirus-teknologi.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hvert hætteglas med alipogentiparvovec indeholder 1 ml ekstraherbar opløsning, der indeholder 3×10^{12} genomkopier (gc).

Hver patientspecifik pakke indeholder det nødvendige antal hætteglas til at dosere patienten med 1×10^{12} LPL^{S447X} gc/kg legemsvægt.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder fra 47,5 mg natrium pr. administration (27 injektionssteder) til 105,6 mg natrium pr. administration (60 injektionssteder).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar til let opaliserende, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Glybera er indiceret til behandling af voksne patienter, der er diagnosticeret med arvelig lipoproteinlipase-mangel (LPLD), og som lider af svære eller multiple anfald af pankreatitis trods fedtfattig diæt. Diagnosen LPLD skal være bekræftet ved genetisk testning. Indikationen er begrænset til patienter med målelige mængder af LPL-protein (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administration

Glybera bør kun anvendes, når diagnosen LPLD er verificeret ved fyldestgørende genetisk testning (se pkt. 5.1).

Glybera-behandling skal ordineres og administreres under opsyn af en læge med ekspertise i behandling af LPLD-patienter og i genterapi. Dette skal ske i fuldt samråd med patienten. Administrationen af Glybera skal altid foregå under tilstrækkeligt opsyn, og der skal altid være umiddelbar rådighed over den nødvendige medicinske behandling i tilfælde af en eventuel anafylaktisk reaktion efter administrationen.

Dosering

Den maksimale totale dosis Glybera til administration er 1×10^{12} gc/kg legemsvægt.

Glybera er kun godkendt til én enkelt behandling. Der foreligger ingen data om gentagen administration af Glybera. Der må derfor ikke foretages gentagen administration af Glybera.

Glybera administreres som en engangsserie af intramuskulære injektioner i benene. Dosis pr injektionssted er $1,5 \times 10^{12}$ gc eller 0,5 ml injektionsvæske. Til hvert injektionssted skal der anvendes én 1 ml sprøjte med tydelig 0,5 ml-volumenmærkning. Volumen pr. injektionssted må ikke overstige 0,5 ml. Sprøjter må ikke anvendes mere end én gang.

Behandlingen bør overvåges ved bestemmelse af neutraliserende antistoffer og T-cellerespons mod AAV1 og LPLS447X samt T-cellerespons ved *baseline* og 6 og 12 måneder efter behandlingen.

Til beregning af antallet af hætteglas bestemmes patientens vægt til nærmeste hele antal kg. Patientens vægt divideres med 3, og resultatet rundes op til nærmeste hele tal. Dette tal er det antal hætteglas, der skal dispenseres.

Antallet af injektionssteder og antallet af sprøjter beregnes ved at fastsætte patientens vægt til nærmeste hele antal kg. Patientens vægt divideres med 3. Resultatet uden afrunding ganges med 2, hvorefter der rundes op til nærmeste højere hele tal. Dette tal er antallet af injektionssteder og det totale antal sprøjter (hver fyldt med 0,5 ml), som er nødvendigt for patientens behandling.

Nedenstående tabel indeholder eksempler på typiske dosisskemaer baseret på patientens legemsvægt:

Legemsvægt (kg)	Antal hætteglas (1 ml)	Antal 1 ml sprøjter (hver fyldt med 0,5 ml)	Antal injektionssteder
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

Der bør gives et immunsuppressivt regime fra tre dage inden administration af Glybera og i de efterfølgende 12 uger: Hertil anbefales ciclosporin (3 mg/kg/dag) og mycophenolatmofetil (2×1 g/dag).

Derudover kan der en halv time inden Glybera-injektionerne gives 1 mg/kg methylprednisolon som en intravenøs bolus (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Glyberas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre

Der er begrænset erfaring med brugen af Glybera hos ældre. Dosisjustering af Glybera er ikke

nødvendig hos den ældre population.
Det kan være nødvendigt at justere dosis af immunosuppressiva.

Nedsat nyrefunktion eller nedsat leverfunktion

Der er begrænsede erfaringer med anvendelse af Glybera til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Der kræves ingen dosisjustering af Glybera.

Administration

Under aseptiske forhold (desinficering med f.eks. jod) gives en række injektioner på 0,5 ml intramuskulært (én injektion pr. sprøjte), fordelt på musklerne i over- og underben.

Det anbefales at benytte spinal- eller lokalanæstesi inden den intramuskulære administration på grund af antallet af injektioner. Er dette kontraindiceret, anbefales i stedet dyb sedering.

Glybera må under ingen omstændigheder gives intravaskulært (se pkt. 4.4).

For at sikre intramuskulær injektion anbefales det, at injektionerne udføres ved hjælp af ultralyd eller under elektrofysiologisk vejledning.

Anvisninger for anvendelse, håndtering og bortskaffelse findes i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Immundefekt
- Patienter med øget blødningsrisiko (såsom trombocytopeni) og muskelsygdom (såsom myositis) må ikke behandles på grund af det store antal intramuskulære injektioner, der er påkrævet.
- Der må ikke gives antitrombocyt- eller anden antikoagulansbehandling samtidig med Glybera på injektionstidspunktet og i mindst en uge inden eller en dag efter injektionerne.
- Brug af oral antikonception (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer. Følg lokale retningslinjer for biosikkerhed ved brug af sådanne produkter (se pkt. 6.6).

Glybera må kun administreres til patienter med en LPL-proteinmasse på mindst 5 % af det normale. LPL-proteinmassen bestemmes med ELISA eller ækvivalente metoder. LPL-proteinmassen bestemmes i en blodprøve fra patienten, idet der anvendes en prøve fra raske frivillige forsøgspersoner.

Diæt

Behandling med Glybera eliminerer ikke anfald af akut pankreatitis. Patienterne rådes til at fortsætte på en fedtfattig diæt og undgå alkoholindtagelse.

Patienter med diabetes

Der foreligger kun begrænsede data for patienter med diabetes. Diabetes mellitus er almindelig hos patienter med de sværeste symptomer på LPLD. Lægen bør nøje overveje muligheden for at behandle diabetespatienter, der har LPLD.

Immunosuppressiva (se pkt. 5.2)

Umiddelbart inden påbegyndelsen af det immunosuppressive regime og inden Glybera-injektionerne skal patienten undersøges for symptomer på enhver form for aktiv infektionssygdom. Ved en sådan infektion skal behandlingen udsættes, til patienten er blevet rask.

Tromboemboliske hændelser

Ved LPLD foreligger der hyperviskositet/hyperkoagulabilitet. Risikoen for (trombo)emboliske hændelser under og kort tid efter administration af Glybera kan yderligere øges ved spinalanæstesi og multiple intramuskulære injektioner. Det tilrådes derfor at evaluere risikoprofilen for den enkelte patient inden administration af Glybera. Følg gældende lokale eller internationale retningslinjer for profylakse (se også pkt. 4.5).

Celle- og vævsdonation

Behandlede patienter må ikke donere blod, organer, væv eller celler til transplantation. Denne oplysning findes ligeledes på patientkortet for Glybera.

Serumkreatinkinase

Patienter, der får Glybera, kan udvise en stigning i serumkreatinkinase-aktivitet, som viser sig ca. 2 uger efter administration, topper efter omkring 8 uger for så at vende tilbage til *baseline* ved uge 26. Én patient udviklede myoglobinuri i forbindelse med forhøjet serumkreatinkinase-aktivitet.

Muskelbiopsier, der blev taget op til 52 uger efter administration af Glybera, viser infiltration af lymfocytter og makrofager. De langsigtede konsekvenser af denne cellulære infiltration er ikke kendt.

Indhold af natrium og kalium

Dette lægemiddel indeholder fra 47,5 mg natrium pr. administration (27 injektionssteder) til 105,6 mg natrium pr. administration (60 injektionssteder). Dette skal tages i betragtning for patienter på natriumfattig diæt.

Produktet er praktisk talt kaliumfrit (mindre end 1 mmol (39 mg) pr. administration ved 27-60 injektionssteder).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier bortset fra prækliniske og kliniske studier med mycophenolatmofetil og ciclosporin.

Der må ikke anvendes antitrombocytmidler eller andre antikoagulantia samtidig med Glybera på injektionstidspunktet. Korrektur af blødningsparametre bør initieres inden administration af Glybera. Patienten må ikke få antitrombocyt- eller anden antikoagulantbehandling i mindst én uge inden injektionerne i benene eller én dag efter injektionerne (se pkt. 4.3).

Brug af oral antikonception er kontraindiceret hos LPLD-patienter (se pkt. 4.3), da det kan forværre den underliggende sygdom.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Antikonception til mænd og kvinder

Kvinder i den fødedygtige alder skal tilrådes at anvende pålidelig barrierekontraception efter retningslinjerne for immunosuppressiva i mindst 12 måneder fra behandlingens start (9 måneder efter ophør med immunosuppressiva). Derfor tilrådes barrierekontraception i mindst 12 måneder efter administration af Glybera.

Brug af oral antikonception er kontraindiceret hos LPLD-patienter (se pkt. 4.3), da det kan forværre den underliggende sygdom.

Mandlige patienter skal, også hvis de er vasektomeret, tilrådes at anvende barrierekontraception i

mindst 12 måneder efter administration af Glybera.

Graviditet

Der foreligger kun meget begrænsede data om eksponering for Glybera under graviditet. Dyreforsøg viser ingen skadelige virkninger med hensyn til graviditet eller embryoets/fostrets udvikling efter anvendelse af Glybera (se pkt. 5.3).

Glybera bør ikke administreres til gravide kvinder, medmindre den mulige fordel for moderen opvejer den mulige risiko for fostret.

Amning

Det vides ikke, om Glybera udskilles i human mælk. Glybera må ikke administreres til ammende kvinder på noget tidspunkt i ammeperioden.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om effekt af Glybera på fertiliteten. Effekten på fertiliteten af hanner og hunner er ikke undersøgt i dyreforsøg.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Glybera påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed er ofte iagttaget efter administration af Glybera (se pkt. 4.8). Det anbefales, at patienter, der føler sig svimle, undlader at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Den hyppigst indberettede bivirkning er smerter i ekstremiteterne, der optræder hos ca. en tredjedel af patienterne. Én patient blev diagnosticeret med lungeemboli 7 uger efter behandlingen. På grund af den lille patientpopulation og størrelsen af kohorterne giver de indsamlede data om bivirkninger og alvorlige bivirkninger ikke et fuldstændigt overblik over arten og hyppigheden af disse hændelser.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er nedenfor opstillet efter systemorganklasse og hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen. Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter aftagende sværhedsgrad.

Systemorganklasse i henhold til MedDRA	Meget almindelig	Almindelig
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit
Nervesystemet	Hovedpine	Brændende fornemmelse, svimmelhed, myrekryb, præsynkope
Vaskulære sygdomme		Hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum		Funktionsdyspnø, lungeemboli
Mave-tarm-kanalen		Abdominalsmerter, kvalme, obstipation
Hud og subkutane væv		Abnorm hårvækst, palmoplantar erythrodysestesi, udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Smerter i ekstremiteter	Arthritis, ubehag i lemmerne, muskelspasmer, muskelspænding, muskuloskeletal stivhed, myalgi, muskelsmerter, nakkesmerter, tyngde fornemmelse, akut myositis og kronisk myositis

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:	Træthed, hypertermi	Kulderystelser, smerter på injektionsstedet, perifert ødem, pyreksi
Undersøgelser	Forhøjet serumkreatinkinase-aktivitet	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Kontusion	Ubehag på injektionsstedet, ødem på injektionsstedet, kløe på injektionsstedet

Immunogenicitet

Der er iagttaget immunrespons trods immunosuppressiv behandling.

I de kliniske forsøg med Glybera var der inden behandlingen antistoffer mod adeno-associeret virus (AAV) proteinskal hos 18 ud af 27 forsøgspersoner. Anti-AAV-antistoffer opstod eller steg hos alle deltagerne efter administration af Glybera. Den kliniske relevans af denne antistofrespons er ukendt (se pkt. 4.2 vedrørende genadministration).

Der blev ikke foretaget bestemmelse af neutraliserende antistoffer.

T-celle-respons mod AAV blev konstateret hos ca. halvdelen af deltagerne udelukkende efter behandlingen. Der blev ikke påvist T-celle-respons på LPL hos nogen af deltagerne.

Bortset fra et tilfælde af feber (39,9 °C) i studie CT-AMT-011-01, som forsvandt inden for en dag, var der ingen alvorlige bivirkninger med relation til behandlingen med Glybera eller immunosuppression.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af risk/benefit-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

I prækliniske studier medførte doser på 10 gange den anbefalede dosis (1×10^{13} gc/kg) ikke uønskede almene systemiske tegn eller symptomer. Ved overdosering tilrådes symptomatisk og støttende behandling efter den behandlende læges skøn.

Utilsigtet administration af to doser på samme injektionssted kan forstærke de lokale reaktioner såsom blå mærker eller følsomhed.

Lokale smerter eller følsomhed kan behandles symptomatisk med lokale eller systemiske smertestillende midler.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lipidmodificerende midler, andre lipidmodificerende midler, ATC-kode: C10AX10.

Virkningsmekanisme

Glybera indeholder den humane LPL-genvariant *LPL*^{S447X} i en adeno-associeret virus serotype 1-vektor (AAV1), specifikt målrettet mod muskeltvæv. Glybera injiceres som én enkelt serie i muskeltvæv i underekstremiteterne, hvor det optages af myocytter. Vektorens elementer er valgt således, at ekspressionen af genet *LPL*^{S447X} fremmes ved overtagelse af cellens ekspressionsmekanismer, hvorved myocytterne producerer proteinproduktet af transgenet *LPL*^{S447X}, uden at vektoren selv er i stand til at reproducere sig.

Farmakodynamisk virkning

Lipoproteinlipase er et vigtigt "første-trins" enzym i metabolismen af lipoproteiner efter fedtindtagelse med kosten. I kliniske studier observeredes et forbigående fald i triglycerider i op til 12 uger hos enkelte patienter. Glybera tillader desuden ekspression af LPL-proteinet i det injicerede muskeltvæv. Dette har vist sig ved en forbedring i den postprandiale kylomikronmetabolisme hos en lille undergruppe af patienter.

Klinisk virkning og sikkerhed

Glyberas kliniske virkning og sikkerhed er blevet evalueret i tre interventionelle kliniske studier med AAV1-LPLS447X hos LPLD-patienter.

Inden to af disse kliniske studier blev der udført prospektive observationsstudier til bestemmelse af fastende triglycerider samt symptomer og tegn på LPLD hos patienter, der fortsatte på fedtfattig diæt. Streng overholdelse af begrænsningen af kostens fedtindtag var vanskelig.

I de kliniske studier med Glybera anvendtes standard genetisk sekvensanalyse. Til verificering af diagnosen bør en velegnet CE-mærket test anvendes, eller en fuld genetisk sekvensanalyse udføres.

Klinisk studie CT-AMT-010-01

AAV1-LPL^{S447X} blev administreret til 8 LPLD-patienter i en 12 ugers åben dosiseskaleringsstudie (1×10^{11} gc til 3×10^{11} gc pr. kg legemsvægt i.m.). Der var ingen alvorlige lægemiddelrelaterede bivirkninger, og der iagttoges ingen dosisbegrænsende toksicitet. Hos halvdelen af patienterne iagttoges en T-celle-respons på vektoren. Hos alle patienter registreredes i varierende grad forbigående reduktion i det mediane triglyceridniveau i forhold til før administrationen.

Klinisk studie CT-AMT-011-01

Formålet med denne åbne dosiseskaleringsstudie var at vurdere sikkerhedsprofilen og reduktionen i fastende triglycerider 12 uger efter administration af Glybera til 14 patienter med LPLD. Alle patienter blev holdt på en kontrolleret fedtfattig diæt i de 12 uger selve studiet varede. De første 2 indrullerede patienter fik en dosis på 3×10^{11} gc/kg, de næste 4 patienter fik en dosis på 3×10^{11} gc/kg med et immunosuppressivt regime (oralt ciclosporin og oralt mycophenolatmofetil fra dagen efter administration af Glybera indtil uge 12), og de sidste 8 patienter fik en dosis på 1×10^{12} gc/kg med immunosuppressivt regime. Der iagttoges T-celle-respons hos ca. halvdelen af patienterne uden kliniske sequelae. Baseret på triglyceriddata er den mest optimale dosis 1×10^{12} gc/kg.

Klinisk studie CT-AMT-011-02

Dette er et åbent studie med alipogentiparvovec i en fast dosis på 1×10^{12} genomkopier/ kg legemsvægt administreret som en enkelt serie intramuskulære injektioner. I studiet indgik fem egnede patienter, som alle fik alipogentiparvovec. Patienterne fik desuden peroralt ciclosporin, 3 mg/kg/dag, og mycophenolatmofetil, 2 g/dag, begyndende tre dage inden administrationen af alipogentiparvovec til og med uge 12. Der blev givet methylprednisolon som en enkelt intravenøs bolus (1 mg/kg legemsvægt) 30 minutter inden administration af alipogentiparvovec. Én patient blev diagnosticeret med lungeemboli 7 uger efter behandlingen.

Hos nogle patienter iagttoges et forbigående fald i triglycerider i op til 12 uger. Derefter vendte triglyceridniveauet tilbage til *baseline*. Hos 5/5 patienter påvistes tydelig forbedring i den postprandiale kylomikronmetabolisme frem til uge 14. Dette gælder ligeledes 3/3 patienter, der blev fulgt frem til uge 52.

Alle interventionsstudier fortsatte som langvarige opfølgingsstudier. Patienterne i CT-AMT-010-01 er blevet fulgt i op til 5 år (n=6) efter behandlingen, patienterne i CT-AMT-011-01 i op til 5 år (n=13), og patienterne i CT-AMT-011-02 i op til ét år (n=3).

Ved muskelbiopsier taget op til et halvt år efter administrationen påvistes varig ekspression af LPL-genet og tilstedeværelse af biologisk aktivt LPL-protein.

Klinisk studie CT-AMT-11-03

Studie CT-AMT-011-03 var et kombineret retrospektivt og prospektivt studie med patienter, der havde deltaget i studierne CT-AMT-10-01, CT-AMT-11-01, CT-AMT-11-02.

I en opfølgingsperiode på indtil 3 år efter behandlingen var der en faldende tendens i forekomsten og sværhedsgraden af pankreatitis hos de 12 patienter, der havde haft multiple anfald hele livet.

Klinisk studie CT-AMT-11-05

Yderligere opfølgning af patienter, der deltog i studie CT-AMT-11-03 (til median 5,8 år efter eksponering for Glybera) har vist en reduktion i hospitalsophold på 1 dag pr. patient pr. uge ved sammenligning med den samme tidsperiode før eksponering.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlægge resultaterne af studier med Glybera alle undergrupper af den pædiatriske population med lipoproteinlipase-mangel (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige omstændigheder". Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet, fordi det anvendes til en sjælden sygdom. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Glybera forventes nedbrudt ved samme mekanisme som ved katabolismen af endogent protein og DNA.

Ikke-klinisk biodistribution

Efter intramuskulær administration af Glybera i mus påvises vektor-DNA forbigående i kredsløbet. Otte dage efter administrationen påvises høje niveauer af vektor-DNA-sekvens i det injicerede muskeltvæv og i de drænende lymfeknuder. Bortset fra injektionsstedet blev det største antal vektor-DNA-kopier fundet i leveren og blodet. Det laveste antal kopier blev fundet i hjerne, lunge, hjerte og ikke-injicerede muskelgrupper. I gonader og reproduktive organer var der lave niveauer af vektor-DNA-kopier. Niveauet af resterende vektor-DNA forblev højt i det injicerede muskeltvæv og i lymfeknuderne i lysken, men faldt støt i de andre organer. Niveauet af Glybera vektor-DNA i gonaderne var måleligt, men lavere end i andre ikke-målorganer.

Samtidig immunosuppressiv behandling påvirkede ikke biodistributionsmønsteret hos mus, hverken ved lav eller høj dosis. Et nøje tilsvarende biodistributionsmønster sås i de andre testede arter (katte og kaniner).

Klinisk farmakokinetik og spredning

Spredning blev bestemt i kliniske studier ved indsamling af spyt, urin og sæd. I CT-AMT-011-02 blev der desuden indsamlet fæces. Efter administration af Glybera blev de højeste koncentrationer af vektor-DNA fundet i serum med en clearance på 1 til 2 log pr. uge.

I spyt kunne vektor-DNA fortsat påvises i op til 12 uger, i urin i op til 10 uger og i sæd i op til 26 uger. Alle patienterne undtagen to fik immunosuppressiv behandling i 12 uger. Der er en teoretisk risiko for, at samtidig administration af et immunosuppressivt regime medfører øget persistens af virus-DNA i serum og mere vedvarende udskillelse i spyt, urin og sæd.

Niveauet af vektor-DNA var højt i op til 12 måneder efter doseringen i målvævet for Glybera, dvs. det injicerede muskeltvæv i benene, men ikke i det ikke-injicerede muskeltvæv.

Farmakokinetik hos specielle populationer, f.eks. ældre/nedsat nyrefunktion mv.

Glybera injiceres direkte ind i målorganet, skeletmuskeltvæv. Lever- og nyrefunktion, cytokrom P450, polymorfi og alder forventes ikke at have betydning for Glyberas kliniske virkning eller sikkerhed.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Glybera var efter injektion veltolereret i alle dyreforsøg. Ved forsøgene fandtes ingen nævneværdige kliniske tegn. Ved histopatologisk undersøgelse af den injicerede muskel hos mus medførte den kliniske dosis lokale cellulære infiltrater og tegn på degeneration og regeneration uden nekrose. Disse virkninger var dosisafhængige, men aftog med tiden. Som forventet udviklede alle dyr antistoffer mod AAV-proteinskallen.

Efter behandling fire uger inden parring iagttoges ingen maternal, føtal eller udviklingsmæssig toksicitet hos mus. Der kunne ikke påvises vektor-DNA i fostrene efter behandling af hunnerne og hannerne inden parring.

Glyberas karcinogene potentiale er ikke undersøgt. Der er imidlertid ikke øget tumorforekomst i toksicitetsundersøgelserne. Der findes ikke helt fyldestgørende dyremodeller til påvisning af det tumorigene potentiale, men de foreliggende toksikologiske data tyder ikke på tumorigenitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Dinatriumphosphat, vandfri
Kaliumchlorid
Kaliumdihydrogenphosphat
Natriumchlorid
Saccharose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder for nedfrosne hætteglas.

Når produktet er optøet, skal det anvendes omgående; hvis det ikke anvendes omgående, må hætteglassene opbevares højst 8 timer i køleskab ved 2 °C til 8 °C og beskyttet mod lys.

Efter optøning må produktet ikke nedfryses igen.

Hvis produktet ikke opbevares i køleskab, kan det opbevares i op til otte timer i sprøjterne ved højst 25 °C beskyttet mod lys.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Hætteglasset opbevares og transporteres nedfrosset ved -25 °C til 15 °C.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton Hætteglasset opbevares i yderpakningen for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation

1 ml opløsning i et 2 ml hætteglas (glas) med silikoneret chlorbutyl-injektionsprop og afrivningskapsel.

Hver præformet, transparent, forseglede plasticbeholder indeholder enten 2 eller 3 separate hætteglas med et væskeabsorberende ark. Den yderste karton kan indeholde et varierende antal beholdere svarende til den nødvendige dosis til den enkelte patient.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Anvisninger vedrørende klargøring, håndtering og bortskaffelse

Følg de gældende lokale retningslinjer for biosikkerhed ved håndtering og bortskaffelse af lægemidler, der indeholder genmodificerede organismer.

Arbejdsoverflader og materiale, som potentielt kan have været i kontakt med Glybera, skal dekontamineres med et egnet virucidt desinfektionsmiddel, der virker mod vira uden kappe (såsom hypoklorit og klorfrigivende midler) i mindst 10 minutter.

Klargøring af Glybera til administration

Efter beregning af den mængde Glybera, der skal administreres (se pkt. 4.2), udtages det korrekte antal engangshætteglas af fryseren, hvorefter de skal tømme op ved stuetemperatur (15 °C til 25 °C) i ca. 30-45 minutter inden fyldning af sprøjterne.

Efter optøning skal hvert hætteglas forsigtigt vendes to gange for at sikre ensartet opblanding.

Hætteglassene undersøges visuelt for partikler og farve. Den klare til let opaliserende og farveløse opløsning må ikke indeholde synlige partikler. Der må kun anvendes klare og farveløse opløsninger uden synlige partikler. Hvis et hætteglas er beskadiget, skal injektionssprøjterne ikke klargøres, og injektionen skal udsættes og udføres senere. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal omgående underrettes.

Glybera leveres i en patientspecifik pakke. Hvert hætteglas indeholder derfor den nøjagtige mængde til patienten, beregnet i henhold til dennes vægt.

Det beregnede antal sprøjter fyldes med væske fra de optøede hætteglas. Sprøjterne mærkes og anbringes i en beholder, der beskytter mod lys, og som er egnet til at transportere sprøjterne til det sted, hvor patienten skal have foretaget de intramuskulære injektioner.

For at undgå indsprøjtning af partikler fra proppen, når der trækkes op to gange, skal der anvendes én nål til optrækning fra hætteglasset (denne nål lader man blive siddende i proppen) og en separat nål til hver sprøjte.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/791/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. oktober 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. **FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. **ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. **SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lægemiddelovervågningssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at det lægemiddelovervågningssystem, som er beskrevet i modul 1.8.1 af ansøgningen om markedsføringstilladelse, er på plads og fungerer før og under markedsføringen af lægemidlet.

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler. Lægemidlets PSUR-cyklus skal følge en halvårlig cyklus, indtil andet aftales med CHMP.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de lægemiddelovervågningsaktiviteter, som er beskrevet i lægemiddelovervågningsplanen og opfølgingsplanen med hensyn til virkning i henhold til risikostyringsplanen i modul 1.8.2 i ansøgningen om markedsføringstilladelse, samt enhver efterfølgende opdatering af RPM, som er godkendt af Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP).

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til mennesker skal den opdaterede RMP fremsendes samtidig med den næste periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal der fremsendes en opdateret RMP:

- når der modtages nye oplysninger, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation eller lægemiddelovervågningsplan eller på risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter at en vigtig milepæl er nået (lægemiddelovervågning eller risikominimering)
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsen opretter et sygdomsregister med oplysninger om sygdommens epidemiologi og resultater vedrørende demografi, sikkerhed og virkning fra patienter med familiær LPLD, der er behandlet med Glybera. Enkeltiteterne vedrørende føring af registret aftales med de nationale kompetente myndigheder i hver medlemsstat.

Alle patienter, der behandles med Glybera, skal optages i registret. Derudover skal patienter, der er behandlet med Glybera i et klinisk studie, optages i registret ved studiets slutning. Lægerne skal opfordres til, at også patienter med familiær LPLD, der ikke behandles med Glybera, optages i registret.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal med de kompetente nationale myndigheder aftale de nærmere detaljer for et program vedrørende begrænset adgang og skal gennemføre et sådant program nationalt inden markedsføring. Glybera må kun udleveres, hvis de sundhedspersoner, der er inddraget i patientens behandling, har modtaget informationspakken, og den ordinerende læge bekræfter, at patienten samtykker i at deltage i registret.

Informationspakken til sundhedspersoner skal aftales med de nationale kompetente myndigheder, før den udsendes, og skal bestå af følgende komponenter:

- produktinformation (produktresumé, indlægsseddel og patientkort)
- informationsmateriale til sundhedspersoner
- informationsmateriale til patienter
- hændelsesdagbog for patienter

1) Informationsmateriale til farmaceuter, som indeholder følgende vigtige elementer: vedrørende sikkerhed

- Detaljerede retningslinjer for modtagelse og opbevaring af produktet og fremgangsmåde ved klargøring, håndtering og bortskaffelse af Glybera
- Vejledning, der sikrer, at patienterne modtager det patientkort, der indgår i pakken.

2) Informationsmateriale til læger og andre sundhedspersoner, der er inddraget i behandlingen af patienterne med Glybera, herunder følgende vigtige elementer vedrørende sikkerhed:

- Retningslinjer for sikker håndtering, administration og bortskaffelse af Glybera
- Retningslinjer for valg af patienter til behandling med Glybera, herunder:
 - nødvendigheden af genetisk testning før iværksættelse af behandlingen med henblik på at identificere de patienter, der er egnede til behandlingen

- at patienterne ikke må være i behandling med antitrombocytmidler eller andre antikoagulantia på injektionstidspunktet
 - at infektion skal være udelukket, før immunosuppressiv behandling påbegyndes
 - at alle patienter skal indgå i et langsigtet overvågningsprogram
 - Behovet for lokal- eller spinalanæstesi
 - Vejledning om nødvendigheden af immunosuppressiv medicinering før og efter behandlingen
 - Vejledning om nødvendigheden af at bestemme immunrespons ved *baseline* og 6 og 12 måneder efter behandlingen
 - Vejledning om forebyggelse af risici ved intramuskulær injektion af Glybera, herunder nødvendigheden af at udføre injektioner ved hjælp af ultralyd eller under elektrofysiologisk vejledning
 - Detaljerede anvisninger for dosis, antal og placering af injektionerne
 - Vejledning i efterbehandling af patienten, herunder overvågning for feber
 - Oplysning om anvendelse af Glybera og forebyggelse af graviditet
 - Nødvendigheden af at udlevere informationsmateriale til patienterne og anmode om deres informerede samtykke med hensyn til optagelse i registret før behandlingen
 - Nødvendigheden af at rådgive patienten om:
 - nødvendigheden af og varigheden af barrierekontrception
 - at de ikke må donere organer, blod og celler
 - nødvendigheden af at fortsætte på en fedtfattig diæt og undgå alkoholindtagelse
 - nødvendigheden af, at patienten altid har det patientkort, der er indeholdt i hver pakke, på sig
 - brug af hændelsesdagbogen
 - Oplysninger om sygdomsregistret:
 - at optagelse i registret er obligatorisk for patienter, der behandles med Glybera
 - at patienter, der er behandlet med Glybera i et klinisk studie, skal optages i registret ved studiets slutning
 - at også patienter med familiær LPLD, der ikke behandles med Glybera, om muligt bør optages i registret
 - nødvendigheden af at indhente patientens informerede samtykke før behandlingen
 - hvordan patienterne optages i registret – herunder de, der ikke behandles med Glybera
- 3) Informationsmateriale til patienter, der behandles med Glybera, som indeholder følgende vigtige elementer vedrørende sikkerhed:
- Information om fremgangsmåden ved behandling med Glybera
 - Information om tegn og symptomer, der skal overvåges efter behandling, herunder:
 - information om tegnene og symptomerne ved nedsat eller manglende virkning
 - anvendelsen af hændelsesdagbogen og hvad der skal indføres i den
 - oplysning om nødvendigheden af langsigtet opfølgning vedrørende Glybera, herunder registret
 - oplysning om nødvendigheden af at undgå graviditet
 - rådgivning om nødvendigheden af og varigheden af barrierekontrception
 - oplysning om ikke at donere organer, blod eller celler
 - rådgivning om nødvendigheden af at fortsætte på en fedtfattig diæt og undgå alkoholindtagelse
 - nødvendigheden af altid at have patientkortet, der er indeholdt i hver pakke, på sig

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal desuden udlevere et patientkort i hver medicinpakke med den tekst, der er angivet i bilag III.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en godkendelse under særlige omstændigheder, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme udføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
<p>Indehaveren af markedsføringstilladelsen etablerer et langsigtet overvågningsprogram/sygdomsregister med oplysninger om sygdommens epidemiologi og resultater vedrørende demografi, sikkerhed og virkning fra patienter behandlet med Glybera.</p> <p>Registret skal føres i overensstemmelse med en godkendt protokol.</p> <p>De patienter, der indrulleres i kliniske studier (CT-AMT-010-01, CT-AMT 011-01, CT-AMT 011-02), skal følges op i LPLD-registreret.</p> <p>Alle patienter, der behandles med Glybera, skal optages i registret, og der skal systematisk indsamles data til databasen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) vedrørende virkning såsom rutinemæssigt anvendte biokemiske markører, frekvens og sværhedsgrad af pankreatitis samt 2) vedrørende sikkerhed, herunder immunogenicitet over for Glybera og LPL. 3) Desuden føres diætdagbog, og livskvalitetsdata registreres. <p>Diagnosen LPLD skal være bekræftet ved genetisk testning. Der anbefales 15 års opfølgning for hver behandlet patient.</p>	<p>Før markedsføring af produktet i hvert land</p> <p>PSUR/ årlig revurdering</p>
<p>Vurdering af postprandial kylomikronmetabolisme skal foretages tidligere end efter 12 måneders og 24 måneders behandling med Glybera hos mindst 12 patienter. Patienterne vælges som supplement til de patienter, der inkluderes i studie CT-AMT.011.02; dertil kommer 8 raske frivillige forsøgspersoner i det andet studie.</p> <p>Vurdering af immunrespons ved <i>baseline</i>, 6 måneder og 12 måneder hos mindst 12 nybehandlede patienter.</p> <p>Studierne skal udføres i overensstemmelse med en godkendt protokol.</p> <p>Studierne skal indrullere mindst 4 forsøgspersoner årligt og begynde i juli 2015.</p> <p>Studiets resultater skal gennemgås hvert år.</p>	<p>31 December 2022.</p>

For alle patienter, der indrulleres i studie CT-AMT-011-01, skal der desuden forelægges en revurdering af immunresponsen med en godkendt analysemetode. Den analysemetode, der anvendes i studiet skal være godkendt.	PSUR/ årlig revurdering
--	-------------------------

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERPAKNING

Blå boks

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Glybera, injektionsvæske, 3×10^{12} genomkopier/ml
Alipogentiparvovec

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hvert hætteglas indeholder 1 ml ekstraherbar opløsning, der indeholder 3×10^{12} genomkopier (gc) alipogentiparvovec.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Kaliumchlorid
Kaliumdihydrogenphosphat
Natriumchlorid
Dinatriumphosphat
Sakkarose
Vand til injektionsvæsker
Yderligere oplysninger herom fremgår af indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.
Patientspecifik pakke indeholdende et tilstrækkeligt antal hætteglas til hver patient.
Desuden er vedlagt et væskeabsorberende ark.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intramuskulær anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Holdbarhed i sprøjterne efter første åbning: 8 timer (hvis der er plads).

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hætteglasset opbevares og transporteres nedfrosset ved -25 °C til -15 °C.

Hætteglasset opbevares i yderpakningen for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede organismer.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for genetisk modificerede organismer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSENuniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Nederlandene**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/12/791/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKET PÅ TRANSPARENT FORSEGLET PLASTBEHOLDER (pakke med 2 hætteglas)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Glybera, injektionsvæske, 3×10^{12} genomkopier/ml
Alipogentiparvovec

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

uniQure biopharma B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Til intramuskulær anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Opbevares nedfrosset ved $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Dette produkt indeholder genetisk modificerede organismer.

Pakke med 2 hætteglas.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKET PÅ TRANSPARENT FORSEGLET PLASTBEHOLDER (pakke med 3 hætteglas)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Glybera, injektionsvæske, 3×10^{12} genomkopier/ml
Alipogentiparvovec

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

uniQure biopharma B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Til intramuskulær anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Opbevares nedfrosset ved -25°C til -15°C .

Dette produkt indeholder genetisk modificerede organismer.

Pakke med 3 hætteglas

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Glybera, injektionsvæske, 3×10^{12} genomkopier/ml
Alipogentiparvovec
Til intramuskulær anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

Opbevares nedfrosset ved -25 °C til -15 °C .

Dette produkt indeholder genmodificerede organismer.

Patientkort

Oplysninger på forsiden:

Glybera
Patientkort

Batchnummer:
Behandlingsdato:
Lægens navn:
Lægens tlf.nr.:
Patientkodenummer:

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller af lægemidlet:
uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Amsterdam
Nederlandene

Oplysninger på bagsiden:

Information til patienten: Hav altid dette kort på dig! Vis kortet til sundhedspersonerne (læge, sundhedspersonalet) ved konsultation eller indlæggelse!

Information til sundhedspersoner: Indehaveren af dette kort har fået Glybera, et genterapiprodukt mod familiær lipoprotein-lipasemangel. Produktet indeholder genetisk modificerede organismer. Glybera er kun godkendt til én enkelt behandling og må ikke gives igen. Ved indberetning af eventuelle bivirkninger bedes batchnummeret på forsiden af dette kort oplyst. Indehaveren af kortet må ikke donere blod, organer eller væv og skal anvende barrierekontraception mindst 12 måneder efter behandlingen med Glybera.

Lægemidlet er ikke lægemiddelautoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Glybera. injektionsvæske, opløsning, 3×10^{12} genomkopier/ml Alipogentiparvovec

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger som ikke er nævnt her.
- Lægen har udleveret et patientkort til dig. Læs det omhyggeligt, og følg dets anvisninger.
- Vis kortet til sundhedspersonerne (læge, sundhedspersonalet) ved konsultation eller indlæggelse! Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide før du begynder at få Glybera
3. Sådan får du Glybera
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Glybera indeholder alipogentiparvovec, et genterapiprodukt, der virker ved at afgive et gen til kroppen for at rette en genetisk fejl. Det tilhører en gruppe lægemidler, som kaldes lipidmodificerende midler.

Glybera anvendes til behandling af den arvelige sygdom lipoproteinlipase-mangel (LPLD).

Lipoproteinlipase (LPL) er et naturligt forekommende stof i kroppen (et enzym), der kontrollerer niveauet af visse fedtstoffer i blodet. Ved sygdommen lipoproteinlipase-mangel mangler dette enzym på grund af en genetisk fejl. Patienter med sygdommen ophober meget store mængder fedtstof i blodet (hyperkylomikronæmi).

Glybera anvendes til behandling af voksne patienter, der har fået konstateret arvelig lipoproteinlipase-mangel, (LPLD) og som lider af svære eller gentagne anfald af betændelse i bugspytkirtlen trods fedtfattig diæt. Diagnosen LPLD skal være bekræftet ved genetisk testning. Du vil kun få Glybera, hvis du har målelige mængder af LPL-protein i blodet.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Glybera

Du må ikke få Glybera

- hvis du er allergisk over for alipogentiparvovec eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i angivet i afsnit 6 "Yderligere oplysninger")
- hvis dit immunsystem ikke virker som det skal
- hvis du har øget blødningsrisiko og/eller en muskelsygdom
- hvis du tager p-piller

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du føler dig usikker på noget af ovenstående, skal du tale med lægen, inden du får Glybera.

Advarsler og forsigtighedsregler

- Det er vigtigt, at du fuldstændig forstår fordele og risici ved behandlingen efter at have drøftet den med lægen
- Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du har nogen som helst form for aktiv infektion, inden du tager de immundæmpende lægemidler, du får for at dæmpe din krops immunforsvar, og inden du får Glybera. Se også afsnit 3 ”Sådan får du Glybera”.
- Glybera er et generaprodukt. Det indeholder genetisk modificerede organismer. Efter behandlingen med Glybera må du ikke donere blod, organer, væv eller celler til transplantation. Dette er for at undgå at sprede celler, der indeholder din medicin.
- Sig det til lægen hvis du har sukkersyge.
- Du skal fortsat følge en diæt med begrænset fedtindtag, og du må ikke drikke alkohol. Hvis man har fået stillet diagnosen lipoproteinlipase-mangel, skal man overholde sin diæt – både før og efter Glybera-behandlingen. Man skal begrænse indtaget af almindelig fedt i kosten og undgå alkoholindtagelse.

Supplerende overvågning

Der vil blive taget små blodprøver før behandlingen og 6 måneder og 12 måneder efter behandlingen for at bestemme, hvordan dit immunforsvar reagerer på behandlingen med Glybera.

Børn og unge

Det anbefales ikke at bruge Glybera til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Glybera

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Det gælder også medicin, som ikke er købt på recept. **Inden** du får Glybera, skal du navnlig fortælle det til lægen, hvis du tager følgende medicin:

- Medicin, der påvirker blodets størkning, f.eks. acetylsalicylsyre, som findes i mange smertestillende og feberstillende midler. Dertil kommer medicin, der anvendes til at forhindre blodets størkning, f.eks. warfarin og heparin. Sådan medicin må du ikke tage i mindst én uge inden injektionerne i benene og tidligst én dag efter, at du har fået injektionerne. Hvis du tager sådanne lægemidler inden eller under behandlingen med Glybera, kan det medføre unødvendige blå mærker eller blødning fra injektionsstederne.
- P-piller (se pkt. 2 ”Du må ikke få Glybera”).

Brug af Glybera sammen med alkohol

Hvis man har fået stillet diagnosen lipoproteinlipase-mangel, skal man holde sin diæt – både før og efter Glybera-behandlingen – og undgå alkoholindtagelse.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel.

Det anbefales ikke at bruge Glybera under graviditet. Der er utilstrækkelige data om anvendelse af Glybera til gravide kvinder.

- Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du er gravid, hvis du har mistanke om, at du er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid. Lægen vil afveje fordelene for dig i forhold til risikoen for barnet ved at tage Glybera under graviditeten.
- Brug prævention med barrieremetoden såsom kondom under behandlingen og mindst 12 måneder efter behandlingen. Brug ikke p-piller, da de kan forværre sygdommen. Brug kondom, for at mindst muligt af lægemidlet overføres til/fra din partner.
- Hvis du bliver gravid under behandlingen med Glybera, skal du fortælle det til lægen.

Det vides ikke, om Glybera går over i modermælken. Det anbefales ikke at amme under behandling med Glybera.

Mandlige patienter skal bruge kondom i mindst 12 måneder efter injektion med Glybera. Brug af kondom nedsætter den mængde Glybera, der overføres til kvindens krop.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Svimmelhed er en almindelig bivirkning efter indgivelse af Glybera. Vær opmærksom på det, hvis du skal køre bil eller betjene maskiner. Tal med lægen om det.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Glybera

Glybera indeholder natrium og kalium. Hvor stor en mængde natrium og kalium du får, afhænger af, hvor mange injektioner, du skal have. Lægen vil beregne det efter din vægt.

Dette skal du tænke på, hvis du følger en natriumfattig diæt.

Dette lægemiddel indeholder kalium, men i en mængde af mindre end 1 mmol (39 mg) pr. behandling ved 27 til 60 injektionssteder. Det er altså praktisk talt "kaliumfrit".

3. Sådan får du Glybera

Glybera-behandlingen vil blive overvåget af en læge med speciale i behandling af sygdommen, og du vil blive behandlet af en kvalificeret og uddannet læge eller sundhedsmedarbejder.

Du vil få Glybera som én enkelt behandling på et hospital. Behandlingen består af en række indsprøjtninger (27-60 indsprøjtninger) i musklerne i over- og underben. Dosis vil afhænge af din vægt og vil blive beregnet af lægen.

Behandlingen med Glybera består af mange indsprøjtninger. Derfor vil du enten få en rygmarsbedøvelse (så kun benene bliver bedøvet) eller lokalbedøvelse, før du får indsprøjtningerne med Glybera. Lægen vil drøfte bedøvelsen med dig og forklare, hvordan bedøvelsen gives.

Efter at du har fået Glybera, vil benene muligvis være blevet gule. Det kan skyldes, at der er anvendt jod til at rense (sterilisere) huden før indsprøjtning af lægemidlet. Farven vil forsvinde efter kort tid. Du skal blive på hospitalet i nogle timer eller natten over for at sikre, at du ikke har fået bivirkninger af lægemidlet eller af bedøvelsen.

Glybera må kun gives som én enkelt behandling. Efter denne første behandling må behandlingen med Glybera ikke gentages.

Når du får Glybera, er det vigtigt, at dit immunsystem (forsvarssystem) ikke er blevet aktiveret. For at undgå dette vil lægen desuden ordinere immundæmpende medicin, begyndende tre dage inden injektionen med Glybera og derefter i 12 uger. Immundæmpende medicin kan f.eks. være ciclosporin eller mycophenolatmofetil. Desuden vil du muligvis få methylprednisolon en halv time før du får Glybera. Det er vigtigt, at du tager disse lægemidler som du får besked på. Du må ikke holde op med at tage denne medicin uden at tale med lægen.

Bed lægen om yderligere oplysninger om netop den immundæmpende medicin, du skal have.

Hvis du har fået for meget Glybera

Da lægemidlet bliver givet af en læge, er det usandsynligt, at du får for meget Glybera. Hvis du ved en fejltagelse får to doser på samme injektionssted, kan der komme en lokal reaktion såsom blå mærker eller følsomhed. Lægen vil behandle dette efter behov.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide om brugen af lægemidlet.

4. Bivirkninger

Glybera kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige (forekommer hos mere end 1 ud af 10 behandlede)

- smerter i benene
- forhøjet temperatur
- træthed
- hovedpine
- blå mærker på lår og underben på grund af indsprøjtningerne. De går hurtigt over
- forhøjet blodniveau af muskelenzymet kreatinkinase

Almindelige (forekommer hos indtil 1 ud af 10 behandlede):

- mavesmerter
- kvalme
- forstoppelse
- kulderystelser
- feber
- muskelsmerter og ledsmerter, smerter og stivhed
- åndenød, bryst smerter i forbindelse med indånding samt hjertebanken som følge af blodprop i lungerne
- brændende fornemmelse
- for højt blodtryk
- fornemmelse af, at insekter kravler på (eller under) huden
- væskeophobning i kroppen
- nedsat appetit
- svimmelhed
- hududslæt
- muskeltræknings
- ørthed
- hårvækst
- ubehag på injektionsstedet, hævelse, udslæt og smerter

Bivirkninger fra immundæmpende lægemidler

Foruden Glybera vil du også få immundæmpende lægemidler (se afsnit 3 "Sådan skal du bruge Glybera"). Det er vigtigt, at du udspørger lægen om bivirkningerne ved disse andre lægemidler. Lægen vil udlevere en kopi af indlægssedlen for den immundæmpende medicin, du skal have (svarende til denne indlægsseddel). Du må ikke holde op med at tage denne medicin uden at tale med lægen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar Glybera utilgængeligt for børn.

Glybera må ikke anvendes efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Hætteglassene skal opbevares og transporteres nedfrosset ved en temperatur mellem -25 °C og -15 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Når produktet er optøet opfyldt, skal det anvendes omgående; hvis det ikke anvendes omgående, må hætteglassene opbevares højst 8 timer i køleskab ved 2 °C til 8 °C og beskyttet mod lys.

Hvis produktet ikke opbevares i køleskab, kan det opbevares i op til otte timer i sprøjterne ved højst 25 °C beskyttet mod lys.

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer og skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale regler for sådanne lægemidler.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Glybera indeholder:

Aktivt stof: alipogentiparvovec

Hvert hætteglas med alipogentiparvovec indeholder 1 ml opløsning, der indeholder 3×10^{12} genomkopier (gc).

Hver personlig pakke til en patient indeholder et tilstrækkeligt antal hætteglas til, at patienten får 1×10^{12} gc/kg legemsvægt.

Øvrige indholdsstoffer: dinatriumphosphat, kaliumchlorid, kaliumdihydrogenphosphat, natriumchlorid, sakkarose og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Glybera er en klar til let opaliserende, farveløs injektionsvæske, opløsning, der leveres i et klart hætteglas med en silikoneret, latexfri injektionsprop og afrivningskapsel.

Hver præformet, transparent, forseglede plasticbeholder indeholder enten 2 eller 3 separate hætteglas med et væskeabsorberende ark. Patientens personlige pakke indeholder et antal beholdere, der afhænger af patientens legemsvægt.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Chiesi SA/NV
Tél/Tel: +32 2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.
Tel: + 420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi SA/NV
Tél/Tel: +32 2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.
Tel.:++36-1-429 1060

Malta

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

Nederland

Chiesi 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

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 ABPuh/
Tel: + 46 8 753 35 20

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: + 46 8 753 35 20

United Kingdom
Chiesi Ltd
Tel: + 44 0161 4885555

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Lægemidlet er godkendt under "særlige omstændigheder". Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet, fordi det anvendes til en sjælden sygdom. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Glybera-behandling skal ordineres og administreres under opsyn af en læge med ekspertise i behandling af LPLD-patienter og i genterapi. Dette skal ske i fuldt samråd med patienten. Administrationen af Glybera skal altid foregå under tilstrækkeligt opsyn, og der skal altid være umiddelbar adgang til den nødvendige medicinske behandling i tilfælde af en eventuel anafylaktisk reaktion efter administrationen.

Dosering

Den maksimale totale dosis Glybera til administration er 1×10^{12} gc/kg legemsvægt.

Glybera er kun godkendt til én enkelt behandling. Der foreligger ingen data om gentagen administration af Glybera. Glybera må derfor ikke administreres igen.

Glybera administreres som en engangsserie af intramuskulære injektioner i benene. Dosis pr. injektionssted er $1,5 \times 10^{12}$ gc eller 0,5 ml injektionsvæske, opløsning. Til hvert injektionssted skal der anvendes én 1 ml sprøjte med tydelig 0,5 ml volumenmærkning. Volumener pr. injektionssted må ikke overstige 0,5 ml. Sprøjter må ikke anvendes mere end én gang.

Behandlingen bør overvåges ved bestemmelse af neutraliserende antistoffer og T-cellerespons mod AAV1 og LPL^{S447X} ved *baseline* og 6 og 12 måneder efter behandlingen.

Glybera bør kun anvendes, når diagnosen LPLD er verificeret ved fyldestgørende genetisk testning.

Til beregning af antallet af hætteglas bestemmes patientens vægt til nærmeste hele antal kg. Patientens vægt divideres med 3, og resultatet rundes op til nærmeste hele tal. Dette tal er det antal hætteglas, der skal dispenseres.

Antallet af injektionssteder og antallet af sprøjter beregnes ved at fastsætte patientens vægt til nærmeste hele antal kg. Patientens vægt divideres med 3. Resultatet uden afrunding ganges med 2, hvorefter der rundes op til nærmeste hele tal. Dette tal er antallet af injektionssteder og det totale antal sprøjter (hver fyldt med 0,5 ml), som er nødvendigt for at administrere et volumen på 0,5 ml pr. injektionssted til patientens behandling.

Nedenstående tabel indeholder eksempler på typiske dosisskemaer baseret på patientens legemsvægt:

Legemsvægt (kg)	Antal hætteglas (1 ml)	Antal 1 ml sprøjter (hver fyldt med 0,5 ml)	Antal injektionssteder
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

Der bør gives et immunosuppressivt regime fra tre dage inden administration af Glybera og i de efterfølgende 12 uger: Hertil anbefales ciclosporin (3 mg/kg/dag) og mycophenolatmofetil (2×1 g/dag). Derudover kan der en halv time inden Glybera-injektionerne gives 1 mg/kg methylprednisolon som en intravenøs bolus.

Pædiatrisk population

Glyberas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke undersøgt. Der foreligger ingen data.

Ældre

Der er begrænset erfaring med brugen af Glybera hos ældre. Dosisjustering af Glybera er ikke nødvendig hos den ældre population.

Det kan være nødvendigt at justere dosis af immunosuppressiva.

Nedsat nyrefunktion eller nedsat leverfunktion

Der er begrænsede erfaringer med anvendelse af Glybera til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Der kræves ingen dosisjustering af Glybera.

Administration

Under aseptiske forhold (desinficering med f.eks. jod) gives en række injektioner på 0,5 ml intramuskulært (én injektion pr. sprøjte), fordelt på musklerne i over- og underben.

Det anbefales at benytte spinal- eller lokalanæstesi inden den intramuskulære administration på grund af antallet af injektioner. Er dette kontraindiceret, anbefales i stedet dyb sedering.

Glybera må under ingen omstændigheder gives intravaskulært.

Med henblik på at sikre intramuskulær injektion anbefales at udføre injektioner ved hjælp af ultralyd eller under elektrofysiologisk vejledning.

Anvisninger vedrørende klargøring, håndtering og bortskaffelse

Følg de gældende lokale retningslinjer for biosikkerhed ved håndtering og bortskaffelse af lægemidler, der indeholder genmodificerede organismer.

Arbejdsoverflader og materiale, som potentielt kan have været i kontakt med Glybera, skal dekontamineres med et egnet virucidt desinfektionsmiddel, der virker mod vira uden kappe (såsom hypoklorit og klorfrigivende midler) i mindst 10 minutter.

Klargøring af Glybera til administration

Efter beregning af den mængde Glybera, der skal administreres (se pkt. 4.2) udtages det korrekte antal engangshætteglasser af fryseren, hvorefter de tøs op ved stuetemperatur (15 °C til 25 °C) i cirka 30-45 minutter inden fyldning af sprøjterne.

Efter optøning skal hvert hætteglas forsigtigt vendes to gange for at sikre ensartet opblanding. Hætteglassene undersøges visuelt for partikler og farve. Den klare til let opaliserende og farveløse opløsning må ikke indeholde synlige partikler. Der må kun anvendes klare og farveløse opløsninger uden synlige partikler. Er et hætteglas beskadiget, skal injektionssprøjterne ikke klargøres, og injektionen skal udsættes og udføres senere. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal omgående underrettes.

Glybera leveres i en patientspecifik pakke. Hvert hætteglas indeholder derfor den nøjagtige mængde til patienten, beregnet i henhold til dennes vægt.

Det beregnede antal sprøjter fyldes med væske fra de optøede hætteglasser. Sprøjterne mærkes og anbringes i en beholder, der beskytter mod lys, og som er egnet til at transportere sprøjterne til det sted, hvor patienten skal have foretaget de intramuskulære injektioner.

For at undgå indsprøjtning af partikler fra proppen, når der trækkes op to gange, skal der anvendes én nål til optrækning fra hætteglasset (denne nål lader man blive siddende i proppen) og en separat nål til hver sprøjte.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret