

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glybera 3×10^{12} genome kopieën/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Alipogeen tiparovec bevat de genvariant LPL^{S447X} van het humane lipoproteïne lipase (LPL) in een vector. De vector bestaat uit een eiwitomhulsel dat is afgeleid van het adenogeen geassocieerde virus serotype 1 (AAV1), de Cytomegalovirus-promotor (CMV-promotor), een posttranscriptionaal regulatie-element van het bosmarmot-hepatitisvirus en van AAV2 afkomstige ITR's (*inverted terminal repeats*). Alipogeen tiparovec wordt geproduceerd met behulp van insectencellen en recombinant baculovirustechnologie.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke injectieflacon alipogeen tiparovec bevat 1 extraheerbare ml oplossing, die 3×10^{12} genome kopieën (gc) bevat.

Elke patiëntspecifieke verpakking bevat voldoende injectieflacons voor het doseren van elke patiënt met 1×10^{12} LPL^{S447X} gc/kg lichaamsgewicht.

Hulpstof met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 47,5 mg natrium per toediening op 27 injectieplaatsen tot aan 105,6 mg natrium per toediening op 60 injectieplaatsen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Een heldere tot iets melkachtige, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Glybera is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten met de diagnose familiale lipoproteïne lipasedeficiëntie (LPLD) die ernstige of meerdere pancreatitis aanvallen hebben doorgemaakt, ondanks een vetarm dieet. De diagnose LPLD moet door middel van genetisch onderzoek worden bevestigd. De indicatie is beperkt tot patiënten met detecteerbare waarden LPL-eiwit (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Glybera mag uitsluitend worden gebruikt wanneer de diagnose LPLD is bevestigd met behulp van een geschikte genetische test (zie rubriek 5.1).

Glybera-therapie moet worden voorgeschreven door en worden toegediend onder supervisie van een arts met ervaring in de behandeling van LPLD-patiënten en in de toediening van gentherapie, en volledig met de patiënt worden overlegd. Tijdens toediening van Glybera moet altijd direct een goede medische behandeling en supervisie beschikbaar zijn voor het geval zich na toediening een anafylactische reactie voordoet.

Dosering

De maximale totale dosis Glybera voor toediening is 1×10^{12} gc/kg lichaamsgewicht.

Het gebruik van Glybera is uitsluitend toegestaan voor eenmalige behandeling. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het opnieuw toedienen van Glybera, daarom mag Glybera niet opnieuw worden toegediend.

Glybera wordt toegediend als een eenmalige reeks intramusculaire injecties in de benen. De dosis per injectieplaats is $1,5 \times 10^{12}$ gc, of 0,5 ml oplossing voor injectie. Voor elke injectieplaats moet één spuit van 1 ml met duidelijke volumemarkeringen van 0,5 ml worden gebruikt. Per injectieplaats mogen volumes niet groter zijn dan 0,5 ml. Spuiten mogen slechts eenmaal worden gebruikt.

De behandeling moet worden bewaakt door het meten van neutraliserende antilichamen en de T-celrespons tegen AAV1 en LPL^{S447X} en de T-celrespons bij de uitgangssituatie en 6 en 12 maanden na de behandeling.

Voor het berekenen van het aantal injectieflacons wordt het gewicht van de patiënt gemeten en afgerond op de dichtstbijzijnde hele kg. Vervolgens moet het gewicht van de patiënt door 3 worden gedeeld en naar boven worden afgerond op het eerstvolgende hele getal. Dit is het aantal injectieflacons dat moet worden verstrekt.

Voor het berekenen van het aantal injectieplaatsen en het aantal spuiten wordt het gewicht van de patiënt gemeten en afgerond op de dichtstbijzijnde hele kg. Vervolgens moet het gewicht van de patiënt door 3 worden gedeeld, daarna moet dit aantal zonder te worden afgerond met 2 worden vermenigvuldigd en dan worden afgerond op het eerstvolgende hogere hele getal. Dit is het aantal injectieplaatsen en het totale aantal spuiten (elk gevuld met 0,5 ml) dat benodigd is voor de behandeling van de patiënt.

In de tabel hieronder wordt een typerend doseringsschema op basis van het lichaamsgewicht van patiënten getoond:

Lichaamsgewicht (kg)	Aantal injectieflacons (1 ml)	Aantal spuiten van 1 ml (elk gevuld met 0,5 ml)	Aantal injectieplaatsen
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

Vanaf drie dagen voorafgaand aan tot 12 weken na toediening van Glybera moet een regime met immunosuppressiva worden toegediend: hiervoor worden ciclosporine (3 mg/kg/dag) en mycofenolaatmofetil (2 x 1 g/dag) aanbevolen.

Bovendien moet een half uur voorafgaand aan de Glybera-injectie een intraveneuze bolus van 1 mg/kg methylprednisolon worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Glybera bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Glybera bij oudere proefpersonen. Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing van Glybera noodzakelijk.

De dosis immunosuppressivum moet mogelijk worden aangepast.

Nierfunctiestoornis of leverfunctiestoornis

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Glybera bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. Er is geen dosisaanpassing van Glybera noodzakelijk.

Wijze van toediening

Voor de intramusculaire injectie ontvangt de patiënt onder aseptische omstandigheden, zoals jodium, meerdere injecties van 0,5 ml (1 injectie per spuit), verdeeld over de spieren van de boven- en onderbenen.

Voorafgaand aan intramusculaire toediening wordt als gevolg van het aantal vereiste injecties spinale of regionale anesthesie aanbevolen. In geval van contra-indicatie voor een dergelijke procedure wordt in plaats hiervan een diepe sedatie geadviseerd.

Glybera mag in geen geval intravasculair worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Om zeker te zijn van een intramusculaire injectie wordt geleiding van de injecties met behulp van echoscopie of elektrofyysiologie geadviseerd.

De instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering worden in rubriek 6.6 vermeld.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Immunodeficiëntie
- Patiënten met een verhoogd bloedingsrisico (zoals trombocytopenie) en een spierziekte (zoals myositis) mogen gezien het grote aantal noodzakelijke intramusculaire injecties niet worden behandeld.
- Trombocytenaggregatieremmers of andere anticoagulantia mogen niet gelijktijdig met Glybera worden gebruikt op het moment van injectie en gedurende minimaal één week voor of één dag na de injectie.
- Gebruik van orale anticonceptiva (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen. Lokale richtlijnen voor biologische veiligheid die op dergelijke producten van toepassing zijn, moeten worden opgevolgd (zie rubriek 6.6).

Glybera mag alleen worden toegediend aan patiënten met een LPL-eiwitmassa van minimaal 5%

van normaal. De LPL-eiwitmassa moet worden bepaald met behulp van ELISA of een vergelijkbare methode. De LPL-eiwitmassa moet in een bloedmonster van de patiënt worden gemeten en worden vergeleken met een controlemonster van een gezonde vrijwilliger.

Voeding

De behandeling met Glybera neemt acute aanvallen van pancreatitis niet weg. Patiënten wordt geadviseerd een vetarm dieet te volgen en zich te onthouden van het drinken van alcohol.

Patiënten met diabetes

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met diabetes. Diabetes mellitus komt vaak voor bij patiënten met de ernstigste symptomen van LPLD. De kans om patiënten met diabetes die lijden aan LPLD te behandelen moet door de arts zorgvuldig worden overwogen.

Immunosuppressiva (zie rubriek 5.2)

Onmiddellijk voorafgaand aan de start van het regime met immunosuppressiva en voorafgaand aan de Glybera-injectie moet de patiënt worden gecontroleerd op symptomen van een actieve infectieziekte van welke aard dan ook, en in geval van een dergelijke infectie moet de start van de behandeling worden uitgesteld totdat de patiënt is hersteld.

Trombo-embolische voorvallen

Bij LPLD is sprake van een toestand van hyperviscositeit/hypercoagulabiliteit. Tijdens en kort na toediening van Glybera kunnen spinale anesthesie en meerdere intramusculaire injecties het risico van een (trombo-)embolisch voorval vergroten. Voorafgaand aan toediening van Glybera wordt beoordeling van het risicoprofiel van elke individuele proefpersoon geadviseerd. Volg de van toepassing zijnde lokale of internationale richtlijnen voor profylaxe (zie ook rubriek 4.5).

Cel- en weefseldonatie

Behandelde patiënten mogen geen bloed, organen, weefsels of cellen voor transplantatie doneren. Deze informatie wordt ook via een Glybera-waarschuwingskaart voor patiënten gegeven.

Serumcreatin kinase

Personen die Glybera gebruiken, kunnen een stijging van het serumcreatin kinase vertonen, die ongeveer 2 weken na toediening verschijnt, met pieken rond 8 weken en een terugkeer naar de baseline tegen week 26. Eén patiënt ontwikkelde myoglobinerie in associatie met verhoogde activiteit van serumcreatin kinase.

Spierbiopsieën die tot 52 weken na toediening van Glybera werden afgenomen, vertonen een infiltraat van lymfocyten en macrofagen. De gevolgen van deze celinfiltratie op lange termijn zijn niet bekend.

Bevat natrium en kalium

Dit geneesmiddel bevat 47,5 mg natrium per toediening op 27 injectieplaatsen tot aan 105,6 mg natrium per toediening op 60 injectieplaatsen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet. Het product bevat minder dan 1 mmol (39 mg) kalium per toediening via 27-60 injectieplaatsen, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen ander onderzoek naar interacties uitgevoerd dan pre-klinisch en klinisch onderzoek met mycofenolaatmofetil en ciclosporine.

Gelijktijdig met Glybera mag geen trombocytenaggregatieremmer of een andere anticoagulans ten tijde van de injectie worden gebruikt. Voorafgaand aan toediening van Glybera moet een correctie van de bloedingsparameters worden ingesteld. Gedurende minimaal één week voorafgaand aan de beeninjecties of één dag na de injecties mogen geen trombocytenaggregatieremmers of andere

anticoagulantia worden ingenomen (zie rubriek 4.3).

Bij LPLD-patiënten is gebruik van orale anticonceptiva gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) omdat dit de onderliggende ziekte kan verergeren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Aan vrouwen die zwanger kunnen worden moet worden geadviseerd gedurende minimaal 12 maanden vanaf de start van de therapie (9 maanden na het stoppen met immunosuppressiva) als anticonceptie een betrouwbare barrièremethode te gebruiken in overeenstemming met de richtlijnen voor immunosuppressiva. Daarom wordt het gebruik van een barrièremethode als anticonceptie gedurende minimaal 12 maanden na toediening van Glybera aanbevolen.

Bij LPLD-patiënten is gebruik van orale anticonceptiva gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) omdat dit de onderliggende ziekte kan verergeren.

Aan mannelijke patiënten, inclusief mannen die een vasectomie hebben ondergaan, wordt geadviseerd om gedurende minimaal 12 maanden na toediening van Glybera een barrièremethode als anticonceptie te gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn zeer beperkt klinische gegevens beschikbaar over blootstelling aan Glybera tijdens de zwangerschap. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap of de embryonale/foetale ontwikkeling door gebruik van Glybera (zie rubriek 5.3). Glybera mag niet aan zwangere vrouwen worden toegediend tenzij het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Glybera in de moedermelk wordt uitgescheiden. Glybera mag niet worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven zolang de borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het effect van Glybera op de vruchtbaarheid. In dieronderzoek is het effect op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid niet beoordeeld.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Glybera heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen; na toediening van Glybera werd vaak duizeligheid waargenomen (zie rubriek 4.8). Patiënten die duizeligheid ervaren, krijgen het advies om geen voertuigen te besturen en geen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerking is pijn in een ledemaat wat bij ongeveer een derde van de patiënten optreedt. Bij één patiënt werd 7 weken na de therapie de diagnose longembolie gesteld. Gezien de kleine patiëntenpopulatie en de omvang van de cohorten bieden de vastgelegde bijwerkingen en ernstige bijwerkingen geen volledig beeld over de aard en frequentie van deze voorvallen.

Tabellarische lijst met bijwerkingen

De bijwerkingen worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en per frequentie volgens

MedDRA: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Branderig gevoel, duizeligheid, formicatie, presyncope
Bloedvataandoeningen		Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Inspanningskortademigheid, longembolie
Maagdarmsstelselaandoeningen		Abdominale pijn, nausea, constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen		Haargroei abnormaal, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Pijn in extremiteit	Artritis, ledematenongemak, spierspasmen, spierverrekking, skeletspierstijfheid, myalgie, spierpijn, nekpijn, zwaar gevoel, acute myositis en chronische myositis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid, hyperthermie	Koude rillingen, injectieplaatspijn, oedeem perifeer, pyrexie
Onderzoeken	Verhogingen in activiteit van serum-creatinekinase	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Kneuzing	Ongemak op injectieplaats, injectieplaatsoedeem, injectieplaatspruritus

Immunogeniciteit

Ondanks het gebruik van immunosuppressiva werd een immuunrespons waargenomen.

In klinisch onderzoek met Glybera waren bij 18 van de 27 proefpersonen voorafgaand aan de behandeling antilichamen tegen het eiwitomhulsel van het adenogeassocieerde virus (AAV) aanwezig; bij alle proefpersonen ontstonden anti-AAV-antilichamen na toediening van Glybera of deze namen in aantal toe. De klinische relevantie van de antilichaamrespons is niet bekend (zie rubriek 4.2 over opnieuw toedienen).

Er werd geen neutraliserende test gebruikt.

T-celresponsen tegen AAV werden alleen na de therapie bij ongeveer de helft van de proefpersonen gedetecteerd. Bij geen van de proefpersonen werd een T-celrespons tegen LPL gedetecteerd.

Met uitzondering van een geval van koorts ($39,9^{\circ}\text{C}$) in onderzoek CT-AMT-011-01 wat binnen een dag weer verdween, zijn er geen ernstige bijwerkingen opgetreden die gerelateerd waren aan Glybera of immunosuppressiva.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Preklinisch onderzoek met doses 10 maal hoger dan de aanbevolen dosis (1×10^{13} gc/kg) leidde niet tot ongewenste algemene systemische klachten en symptomen. In geval van overdosering wordt, voor zover dit door de behandelend arts noodzakelijk wordt geacht, een symptomatische en ondersteunende behandeling geadviseerd.

Indien per ongeluk op dezelfde injectieplaats twee doses worden toegediend, dan kan dit tot een sterkere lokale reactie leiden, zoals een bloedingstorting of gevoeligheid.

Lokale pijn of gevoeligheid kan symptomatisch worden behandeld, bijv. door toediening van lokale of systemische pijnstillers.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lipidenmodificerende middelen, overige lipidenmodificerende middelen, ATC-code: C10AX10.

Werkingsmechanisme

Glybera bevat de humane LPL genvariant LPL^{S447X} in een adenogeassocieerd virus serotype 1 (AAV1) vector die is ontworpen om zich op spieren te richten. Glybera wordt als eenmalige reeks in de spier van de onderste ledematen geïnjecteerd waar het wordt opgenomen door myocyten. De elementen van de vector werden zo gekozen dat expressie van het LPL^{S447X}-gen wordt bevorderd, door gebruik te maken van de expressiemachinerie van de cel. De myocyten produceren het eiwitproduct van het transgen LPL^{S447X} zonder dat de vector in staat is zichzelf te reproduceren.

Farmacodynamische effecten

Lipoproteïne lipase is een belangrijk 'eerste stap'-enzym in het metabolisme van lipoproteïnen na vetinname bij de voeding. In klinisch onderzoek kon bij individuele patiënten gedurende maximaal 12 weken een tijdelijke daling van de triglyceridenwaarden worden waargenomen. Bovendien maakt Glybera de expressie van het LPL-eiwit in geïnjecteerde spieren mogelijk, wat zichtbaar wordt door verbetering van het postprandiaal chylomicron (CM)-metabolisme, wat in een kleine subgroep patiënten werd waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid en de veiligheid van Glybera zijn beoordeeld in drie interventionele klinische onderzoeken met AAV1-LPL^{S447X} bij LPLD-patiënten.

Twee van deze klinische onderzoeken werden voorafgegaan door prospectieve observationele onderzoeken voor het bepalen van de nuchtere triglyceridenwaarde (TG-waarde) en symptomen en klachten van LPLD bij proefpersonen die een vetarm dieet volgden. Zich strikt houden aan de restrictie van een vetarm dieet was moeilijk.

In klinisch onderzoek met Glybera werd gebruik gemaakt van de standaard genetische analyse (volgordebepaling). Voor het bevestigen van de diagnose moet een geschikte test met CE-merk of volledige genvolgordebepaling worden gebruikt.

Klinisch onderzoek CT-AMT-010-01

In een 12 weken durend, *open-label* dosisescalatieonderzoek (1×10^{11} gc tot 3×10^{11} gc per kg lichaamsgewicht i.m.) werd AAV1-LPL^{S447X} toegediend aan 8 LPLD-patiënten. Er traden geen geneesmiddelgerelateerde ernstige bijwerkingen op en er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen. Bij de helft van de proefpersonen werd een T-celrespons op de vector waargenomen. In vergelijking met de situatie voorafgaand aan toediening werd bij alle patiënten een tijdelijke en variabele daling van de mediane triglyceridenwaarden geregistreerd.

Klinisch onderzoek CT-AMT-011-01

Het doel van dit *open-label* dosisescalatieonderzoek was het beoordelen van het veiligheidsprofiel en de reductie van de nuchtere triglyceridenwaarden (TG) in plasma 12 weken na toediening van Glybera bij 14 LPLD-patiënten. Alle patiënten werden tijdens de 12 weken durende periode van het hoofdonderzoek op een vetarm dieet gehouden. De eerste 2 patiënten die werden opgenomen, ontvingen een dosis van 3×10^{11} gc/kg, de volgende 4 patiënten ontvingen een dosis van 3×10^{11} gc/kg met een regime met immunosuppressiva (orale ciclosporine en orale mycofenolaatmofetil vanaf de dag na toediening van Glybera tot aan week 12) en de laatste 8 patiënten ontvingen een dosis van 1×10^{12} gc/kg met een regime met immunosuppressiva. Bij ongeveer de helft van de patiënten werd een T-celrespons zonder klinische sequelae waargenomen. Aan de hand van de gegevens over de triglyceriden lijkt de dosis 1×10^{12} gc/kg het meest optimaal.

Klinisch onderzoek CT-AMT-011-02

Dit is een *open-label* onderzoek naar alipogeen tiparvovec met een vaste dosis van 1×10^{12} gc/kg lichaamsgewicht, toegediend door een enkele reeks intramusculaire injecties. In het onderzoek werden vijf hiervoor geschikte proefpersonen opgenomen, waarbij alle proefpersonen alipogeen tiparvovec ontvingen. Proefpersonen ontvingen ook een dagelijkse orale dosis van 3 mg/kg/dag ciclosporine en 2 g/dag mycofenolaatmofetil, beginnend drie dagen voor toediening van alipogeen tiparvovec tot en met week 12. Een enkele intraveneuze bolus methylprednisolon (1 mg/kg lichaamsgewicht) werd 30 minuten voorafgaand aan toediening van alipogeen tiparvovec gegeven.

Bij één patiënt werd 7 weken na de therapie de diagnose longembolie gesteld.

Bij sommige individuele patiënten werd gedurende maximaal 12 weken een tijdelijke daling van de triglyceridenwaarden waargenomen. Na deze periode keerden de triglyceridenwaarden weer terug naar de uitgangswaarden. Tot aan week 14 werd bij 5/5 patiënten een aantoonbare verbetering van het postprandiale CM-metabolisme aangetoond en bij 3/3 patiënten die tot in week 52 werden gevolgd.

Alle interventionele onderzoeken werden voortgezet in langetermijnfollow-up-onderzoeken. De patiënten in CT-AMT-010-01 zijn na toediening van de therapie maximaal 5 jaar gevolgd (n=6), de patiënten in CT-AMT-011-01 zijn maximaal 5 jaar gevolgd (n=13) en de patiënten in CT-AMT-011-02 zijn maximaal 1 jaar gevolgd (n=3).

Uit spierbiopsieën die een half jaar na toediening zijn afgenomen, bleek een langdurige expressie van het LPL-gen en de aanwezigheid van het biologisch actieve LPL-eiwit.

Klinisch onderzoek CT-AMT-11-03

Onderzoek CT-AMT-11-03 was een gecombineerd, retrospectief en prospectief onderzoek van proefpersonen die aan onderzoeken CT-AMT-10-01, CT-AMT-11-01, CT-AMT-11-02 hadden deelgenomen.

In een follow-upperiode tot maximaal 3 jaar na behandeling werd er een afnemende trend waargenomen in de incidentie en de ernst van pancreatitis bij de 12 patiënten die tijdens hun leven meerdere aanvallen hadden gehad.

Klinisch onderzoek CT-AMT-11-05

Verdere follow-up van patiënten die deelnamen aan onderzoek CT-AMT-11-03 (tot een mediaan van 5,8 jaar na blootstelling aan Glybera) liet een verkorting van het ziekenhuisverblijf zien van 1 dag per patiënt per jaar in vergelijking met dezelfde tijdsduur voorafgaand aan blootstelling.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Glybera in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van lipoproteïne lipasedeficiëntie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke omstandigheden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Van Glybera wordt verwacht dat het wordt afgebroken door endogene eiwitten en katabole routes van DNA.

Niet-klinische biodistributie

Na intramusculaire toediening van Glybera aan muizen werd tijdelijk vector-DNA in de circulatie gedetecteerd. Acht dagen na toediening werden in de geïnjecteerde spier en in de afvoerende lymfeknopen hoge waarden van de vector-DNA-sequentie gedetecteerd. Met uitzondering van de injectieplaats werd het hoogste aantal vector-DNA-kopieën aangetroffen in de lever en het bloed. Het laagste aantal kopieën werd aangetroffen in de hersenen, de longen, het hart en in niet-geïnjecteerde spiergroepen. In gonaden en voortplantingsorganen werden lage waarden vector-DNA-kopieën aangetroffen. Na verloop van tijd bleven resterende vector-DNA-waarden in de geïnjecteerde spier en in de lymfeklieren in de liezen hoog, terwijl deze waarden in de andere organen langzaam afnamen. De waarden Glybera-vector-DNA die in gonaden werden gevonden waren meetbaar, maar lager dan in andere dan de doelorganen.

Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva had bij muizen zowel bij een lage als bij een hoge dosis geen invloed op het biodistributiepatroon. Het biodistributiepatroon kwam sterk overeen met dat van andere geteste soorten (katten en konijnen).

Klinische farmacokinetiek en uitscheiding

In klinisch onderzoek werd uitscheiding beoordeeld door het verzamelen van speeksel, urine en semen. In CT-AMT-011-02 werd ook feces verzameld. Na toediening van Glybera aan de deelnemers werden in het serum de hoogste vector-DNA-concentraties gedetecteerd, waarbij klaring met een of twee logs per week plaatsvond.

In speeksel was vector-DNA nog steeds detecteerbaar tot aan 12 weken; in urine tot aan 10 weken en in semen tot aan 26 weken. Op twee na ontvingen alle patiënten gedurende 12 weken een immunosuppressivum. Er bestaat een theoretisch risico dat gelijktijdige toediening van het immunosuppressivumregime leidt tot een langere nawerking van virus-DNA in serum en ook tot het langer uitscheiden in speeksel, urine en semen.

Tot aan 12 maanden na dosering werden in het doelweefsel voor Glybera, geïnjecteerde beenspier, hoge waarden vector-DNA waargenomen, maar niet in niet-geïnjecteerde spier.

Farmacokinetiek bij speciale populaties, zoals ouderen/nierfunctiestoornis, enz.

Glybera wordt rechtstreeks in het doelorgaan, skeletspier, geïnjecteerd. Naar verwachting hebben de lever- en nierfunctie, cytochroom P450 polymorfismen en veroudering geen invloed op de klinische werkzaamheid en veiligheid van Glybera.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In al het verrichte dieronderzoek werd Glybera na injectie goed verdragen zonder opmerkelijke

klinische verschijnselen. Bij muizen werden bij histopathologisch onderzoek bij de klinische dosis in de geïnjecteerde spier lokale cellulaire infiltraten en tekenen van degeneratie en regeneratie zonder necrose waargenomen. Deze effecten waren dosisafhankelijk, maar vertoonden na verloop van tijd regressie. Zoals werd verwacht, ontwikkelden alle dieren antilichamen tegen het AAV-eiwitomhulsel.

Bij behandeling vier weken voorafgaand aan paren werd bij muizen geen maternale, foetale en ontwikkelingstoxiciteit gezien. Na behandeling van de vrouwtjes of de mannetjes voorafgaand aan paren kon geen vector-DNA worden gedetecteerd in de foetussen.

Er is geen carcinogeniciteitsonderzoek uitgevoerd. In toxiciteitsonderzoek werd echter geen toename van de tumor vastgesteld. Hoewel er geen volledig adequaat diermodel is om het tumorigene potentieel te onderzoeken, duiden de beschikbare toxicologische gegevens niet op reden tot bezorgdheid omtrent tumorigeniteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumfosfaat, watervrij t
Kaliumchloride
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Natriumchloride
Sucrose
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden voor bevroren injectieflacons.

Eenmaal ontdooid moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Als het na het ontdooien niet onmiddellijk wordt gebruikt, dienen de injectieflacons gedurende maximaal 8 uur in een koelkast bij een temperatuur van 2 °C tot 8 °C te worden bewaard en beschermd te worden tegen licht.

Na ontdooien mag het geneesmiddel niet opnieuw worden ingevroren.

Als het geneesmiddel niet in een koelkast wordt bewaard, kan het geneesmiddel gedurende maximaal 8 uur in spuitjes worden bewaard bij een temperatuur beneden 25 °C en beschermd tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De injectieflacon in de vriezer bewaren en bevroren transporteren bij -25 °C tot -15 °C.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik, toediening of implantatie

1 ml oplossing in een injectieflacon (glas) van 2 ml met een gesiliconiseerde injectiestop van chloorbutyl en een afscheurbare verzegeling.

Elke voorgevormde doorzichtige verzegelde plastic verpakking bevat 2 of 3 individuele

injectieflacons met een vochtabsorberend vel. De definitieve buitenverpakking bevat een variabel aantal verpakkingen in overeenstemming met de voor de patiënt specifiek vereiste dosis.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor bereiding, verwerking en verwijdering

Raadpleeg de lokale richtlijnen voor biologische veiligheid die van toepassing zijn op het hanteren en verwijderen van geneesmiddelen die genetisch gemodificeerde organismen bevatten.

Werkoppervlakken en materialen die mogelijk met Glybera in contact zijn geweest, moeten gedurende minimaal 10 minuten worden ontsmet met een hiervoor geschikt virusdodend desinfectiemiddel met activiteit tegen niet-omhulde virussen (zoals middelen die hypochloriet en chlorine afgeven).

Bereiding van Glybera voor toediening

Haal nadat is berekend welke hoeveelheid Glybera moet worden toegediend (zie rubriek 4.2) het juiste aantal injectieflacons voor eenmalig gebruik uit de vriezer zodat deze ongeveer 30-45 minuten voorafgaand aan het vullen van de spuiten bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C) kunnen ontdooien. Na het ontdooien moet elke injectieflacon voor een gelijkmatige vermenging voorzichtig tweemaal worden omgekeerd. Injectieflacons moeten visueel op de aanwezigheid van deeltjes en op verkleuring worden geïnspecteerd. De heldere tot iets melkachtige en kleurloze oplossing moet vrij zijn van zichtbare deeltjes. Alleen heldere en kleurloze oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen worden gebruikt. Als een injectieflacon beschadigd is, mogen geen spuiten voor injectie worden bereid en moet de injectieprocedure worden uitgesteld en opnieuw worden ingepland. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet onmiddellijk worden geïnformeerd.

Glybera wordt geleverd in een patiëntspecifieke verpakking en bevat daarom de precieze hoeveelheid injectieflacons per patiënt, berekend op basis van het gewicht van de patiënt.

Het berekende aantal spuiten moet uit de ontdooide injectieflacons worden gevuld, en ze moeten van een etiket worden voorzien en daarna in een tegen licht beschermende houder worden geplaatst die geschikt is voor vervoer naar de ruimte waar de patiënt de intramusculaire injecties toegediend zal krijgen.

Om injectie van deeltjes van de stopper als gevolg van tweemaal optrekken te voorkomen, moet één naald worden gebruikt voor het optrekken uit de injectieflacon (die in de stopper blijft zitten), terwijl een aparte naald moet worden gebruikt voor elke spuit.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/791/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANTVAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1 van de aanvraag voor de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen. De PSUR-cyclus van het geneesmiddel dient een halfjaarlijkse cyclus te volgen totdat het CHMP hierover anders beslist.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP- risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Conform de richtlijn van het CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere update van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende periodieke veiligheidsverslag (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een RMP-update worden ingediend

- wanneer er nieuwe informatie ontvangen is die van invloed kan hebben op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het geneesmiddelenbewakingsplan of maatregelen voor risicobeperking;
- binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicobeperking) is bereikt;
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau.

Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning

De vergunninghouder zal een ziekteregister opzetten voor het verzamelen van informatie over de epidemiologie van de ziekte, de demografische gegevens, en de resultaten betreffende de veiligheid en effectiviteit van patiënten met familiale LPLD die met Glybera worden behandeld. Details van de werking van het register zullen worden overeengekomen met de nationaal bevoegde instanties van elke lidstaat.

Alle patiënten die met Glybera worden behandeld, worden in het register ingeschreven.

Daarnaast moeten patiënten die in een klinisch onderzoek met Glybera zijn behandeld aan het eind van het onderzoek in het register worden ingeschreven. Artsen worden aangemoedigd om patiënten met familiale LPLD die niet met Glybera worden behandeld ook in te schrijven.

De vergunninghouder moet de details van het programma voor beperkte toegang overeenkomen met de nationaal bevoegde instanties en moet een dergelijk programma voorafgaand aan de lancering nationaal implementeren. Glybera wordt uitsluitend verstrekt als de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die betrokken zijn bij de behandeling van een patiënt het voorlichtingspakket hebben ontvangen en als de voorschrijver bevestigt dat de patiënt instemt met deelname aan het register.

Het voorlichtingspakket voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moet voorafgaand aan verspreiding worden overeengekomen met de nationale bevoegde instanties en bestaat uit de volgende onderdelen:

- Productinformatie (samenvatting van de productkenmerken, bijsluiter en waarschuwingskaart voor patiënten)
- Voorlichtingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Voorlichtingsmateriaal voor patiënten
- Voorvallendagboek voor de patiënt

1) Voorlichtingsmateriaal voor apothekers dat de volgende belangrijke veiligheidselementen bevat:

- Gedetailleerde richtlijnen voor ontvangst en opslag van het product, voor de bereidingsprocedure en voor het hanteren en afvoeren van Glybera
- Advies om ervoor te zorgen dat patiënten de waarschuwingskaart voor patiënten die in dit pakket zit ontvangen.

2) Voorlichtingsmateriaal voor artsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met Glybera met daarin de volgende belangrijke veiligheidselementen:

Richtlijnen voor het veilig hanteren, toedienen en afvoeren van Glybera

Advies over de selectie van geschikte patiënten voor behandeling met Glybera, zoals:

- de noodzaak voor het verrichten van genetische tests voorafgaand aan initiatie van de behandeling om vast te stellen welke patiënten geschikt zijn voor behandeling
- de informatie dat patiënten ten tijde van de injectie geen trombocytenuitstroomremmers of andere anticoagulantia mogen gebruiken
- de noodzaak tot het uitsluiten van een infectie voordat met behandeling met immunosuppressiva wordt gestart
- de noodzaak voor alle patiënten om te worden ingeschreven bij een langlopend geneesmiddelenbewakingsprogramma
- De noodzaak van regionale of spinale anesthesie
- Richtlijnen voor de noodzaak van toediening van een immunosuppressivum voorafgaand aan en na de behandeling

- Richtlijnen voor de noodzaak om bij de uitgangssituatie en 6 en 12 maanden na de behandeling de immuunrespons te meten
- Richtlijnen voor de preventie van risico's die samenhangen met de intramusculaire injecties met Glybera, inclusief de noodzaak voor injecties die met behulp van echoscopie of onder elektrofysiologische begeleiding worden toegediend
- Gedetailleerde instructies over de dosis, het aantal en de plaats van de injecties
- Richtlijnen voor de nazorg van de patiënt, waaronder bewaken op koorts
- Informatie over het gebruik van Glybera en het voorkomen van een zwangerschap
- De noodzaak voor het verstrekken van voorlichtingsmateriaal aan patiënten en het voorafgaand aan de behandeling vragen van geïnformeerde toestemming om te worden ingeschreven in het register
- De noodzaak dat patiënten moeten worden geïnformeerd over:
 - de noodzaak en de duur van het gebruik van een barrièremethode voor anticonceptie
 - het niet mogen doneren van organen, bloed of cellen
 - de noodzaak om een vetarm dieet te blijven volgen en zich te onthouden van het drinken van alcohol
 - de redenen waarom het noodzakelijk is om de waarschuwingskaart voor patiënten, die in elk pakket is opgenomen, altijd bij zich te dragen
 - het gebruik van het voorvallendagboek
- Details van het ziekteregister:
 - inschrijving is verplicht voor patiënten die met Glybera worden behandeld
 - patiënten die in een klinisch onderzoek met Glybera worden behandeld moeten aan het eind van het onderzoek in het register worden ingeschreven
 - waar mogelijk moeten patiënten met familiale LPLD die niet met Glybera worden behandeld ook worden ingeschreven
 - de noodzaak om voorafgaand aan de behandeling van de patiënt het formulier voor geïnformeerde toestemming te krijgen
 - hoe patiënten moeten worden ingeschreven – inclusief patiënten die niet met Glybera worden behandeld

3) Voorlichtingsmateriaal voor patiënten die worden behandeld met Glybera bevat de volgende belangrijke veiligheidselementen:

- Informatie over de behandelprocedure met Glybera
- Informatie over de klachten en symptomen waarop na de behandeling moet worden gecontroleerd, zoals:
 - informatie over de klachten en symptomen die wijzen op een vermindering/verlies van de werkzaamheid
 - het gebruik van het voorvallendagboek en wat hierin moet worden geregistreerd
- Informatie over de noodzaak voor langetermijnfollow-up bij gebruik van Glybera, inclusief het register
- Informatie over de noodzaak tot het voorkomen van een zwangerschap
- Advies over de noodzaak en de duur van het gebruik van een barrièremethode voor anticonceptie
- Het niet mogen doneren van organen, bloed of cellen
- Advies over de noodzaak tot het blijven volgen van een vetarm dieet en zich te onthouden van het drinken van alcohol
- De noodzaak van het altijd bij zich dragen van de waarschuwingskaart voor patiënten, die in elk pakket is opgenomen

De vergunninghouder levert ook in elk pakket geneesmiddelen een waarschuwingskaart voor patiënten; de tekst hiervan is opgenomen in Bijlage III.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN

VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
<p>De vergunninghouder opent een langlopend geneesmiddelenbewakingsprogramma/ziekteregister voor het verzamelen van informatie over de epidemiologie van de ziekte, de demografische gegevens, de veiligheids- en effectiviteitsresultaten van patiënten die met Glybera worden behandeld.</p> <p>Het register moet volgens een overeengekomen protocol worden ingericht.</p> <p>Patiënten die in klinisch onderzoek zijn opgenomen (CT-AMT-010-01, CT-AMT-011-01, CT-AMT-011-02) moeten in het LPLD-register worden opgevolgd.</p> <p>Alle patiënten die met Glybera worden behandeld, moeten in het register worden ingeschreven en er moet een systematische verzameling van gegevens plaatsvinden waarmee de database wordt gevuld.</p> <p>1) met werkzaamheidsgegevens als biochemische markers die onderdeel uitmaken van een normale praktijkvoering en met de frequentie en ernst van pancreatitis en 2) met gegevens over de veiligheid, inclusief immunogeniciteit tegen Glybera en LPL.</p> <p>3) gegevens uit het voedingsdagboek en gegevens over de kwaliteit van leven moeten ook worden geregistreerd.</p> <p>De diagnose LPLD moet door middel van genetische tests worden bevestigd. Voor elke behandelde patiënt wordt een follow-up van 15 jaar aanbevolen.</p>	<p>Per land voorafgaand aan het lanceren van het product</p> <p>PSUR/ jaarlijkse herbeoordeling</p>

<p>Het postprandiale chylomicronmetabolisme moet worden beoordeeld vóór de behandeling en daarna nog een keer 12 maanden en 24 maanden na behandeling met Glybera bij minimaal 12 patiënten die worden gekozen als aanvulling op de patiënten die in onderzoek CT-AMT-011-02 zijn opgenomen; en acht gezonde proefpersonen in het tweede onderzoek.</p> <p>Beoordeling van de immuunrespons bij minimaal 12 nieuw behandelde patiënten bij de uitgangssituatie, na 6 maanden en na 12 maanden.</p> <p>De onderzoeken moeten worden uitgevoerd volgens een overeengekomen protocol.</p> <p>In de onderzoeken moeten vanaf juni 2015 per jaar minimaal 4 proefpersonen worden opgenomen.</p> <p>De resultaten van het onderzoek moeten jaarlijks worden beoordeeld.</p>	<p>31 December 2022</p>
<p>Ook moeten van alle patiënten die in onderzoek CT-AMT-011-01 zijn opgenomen de immuunresponsen met behulp van een gevalideerde testmethode opnieuw worden beoordeeld.</p> <p>Er moet worden overeengekomen welke assay bij het onderzoek wordt gebruikt.</p>	<p>PSUR/ jaarlijkse herbeoordeling</p>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

Blauw kader

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glybera 3×10^{12} genome kopieën/ml oplossing voor injectie
Alipogeen tiparvovec

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke injectieflacon bevat 1 extraheerbare ml oplossing, die 3×10^{12} genome kopieën (gc) alipogeen tiparvovec bevat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Kaliumchloride
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Natriumchloride
Dinatriumfosfaat
Sucrose
Water voor injectie
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
Patiënt-specifieke verpakking met voldoende injectieflacons voor het doseren van elke patiënt
Een vochtabsorberend vel is eveneens bijgesloten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Intramusculair gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na eerste opening in de spuit: 8 uur (als de ruimte het toelaat)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De injectieflacon in de vriezer bewaren en bevroren transporteren bij -25 °C tot -15 °C.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen.

Ongebruikt geneesmiddel dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor genetisch gemodificeerde organismen.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Nederland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/791/001

13. BATCHNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:

NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET DOORZICHTIGE VERZEGELDE PLASTIC VERPAKKING (verpakking met 2 injectieflacons)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glybera, 3×10^{12} genome kopieën/ml oplossing voor injectie
Alipogeen tiparvovec

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

uniQure biopharma B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Charge

5. OVERIGE

Intramusculair gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

Bewaren in de vriezer bij -25 °C tot -15 °C .

Dit product bevat genetisch gemodificeerde organismen.

Verpakkingsgrootte van 2 injectieflacons

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET DOORZICHTIGE VERZEGELDE PLASTIC VERPAKKING (verpakking met 3 injectieflacons)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glybera, 3×10^{12} genome kopieën/ml oplossing voor injectie
Alipogeen tiparvovec

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

uniQure biopharma B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Charge

5. OVERIGE

Intramusculair gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

Bewaren in de vriezer bij -25 °C tot -15 °C .

Dit product bevat genetisch gemodificeerde organismen.

Verpakkingsgrootte van 3 injectieflacons

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Glybera, 3×10^{12} genome kopieën/ml oplossing voor injectie
Alipogeen tiparvovec
Intramusculair gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

Bewaren in de vriezer bij -25 °C tot -5 °C .

Dit product bevat GGO's.

Waarschuwingskaart voor patiënten

Informatie voorzijde:

Glybera

Waarschuwingskaart voor patiënten

Individueel chargenummer:

Datum behandeling:

Naam arts:

Telefoonnummer arts:

Codenummer patiënt:

Fabrikant en vergunninghouder van het product:

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61

1105 BA Amsterdam

Nederland

Informatie achterzijde:

Informatie voor patiënten: Draag deze kaart altijd bij u! Laat deze kaart zien aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (arts, verpleegkundige) als u voor een afspraak komt of in het ziekenhuis wordt opgenomen!

Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg: De houder van deze kaart heeft Glybera ontvangen, een genetherapeutisch geneesmiddel voor familiale lipoproteïnelipasedeficiëntie, dat genetisch gemodificeerde organismen bevat. Glybera is uitsluitend toegestaan voor eenmalige behandeling en mag niet opnieuw worden toegediend. Wanneer u melding wilt maken van mogelijke bijwerkingen, vermeld dan a.u.b. ook het individuele chargenummer dat op de voorzijde van deze kaart is afgedrukt. De houder van deze kaart mag na behandeling met Glybera geen bloed geven en geen organen of weefsels doneren. Daarnaast moet tot minimaal 12 maanden na de behandeling anticonceptie in de vorm van een barrièremethode worden gebruikt.

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Glybera 3×10^{12} genome kopieën/ml oplossing voor injectie

Alipogeen tiparvovec

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat krijgen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.
- Uw arts heeft u een patiëntenkaart gegeven. Lees deze zorgvuldig door en volg de instructies die op u van toepassing zijn op.
- U moet deze kaart laten zien aan uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg (arts, verpleegkundige) bij een consult of ziekenhuisopname.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Glybera en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Glybera en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Glybera bevat alipogeen tiparvovec, een product voor gentherapie dat een werking uitoefent door een gen in het lichaam te brengen om een genetische afwijking te corrigeren. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die lipidenmodificerende middelen, worden genoemd.

Glybera wordt gebruikt voor de behandeling van een bepaalde erfelijke aandoening die bekend staat als 'lipoproteïnelipasedeficiëntie' (LPLD).

Lipoproteïnelipase (LPL) is een stof die van nature in het lichaam voorkomt (bekend als een enzym) en die de spiegel van bepaalde vetten in het bloed reguleert. Bij lipoproteïnelipasedeficiëntie ontbreekt dit enzym als gevolg van een genetisch defect. Bij mensen die door deze aandoening zijn getroffen, wordt in hun bloed een zeer hoog vetniveau opgebouwd (hyperchylomicronemie).

Glybera wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met de diagnose lipoproteïnelipasedeficiëntie (LPLD) die in ernstige mate of meerdere malen pancreatitisaanvallen hebben doorgemaakt, ondanks een vetarm dieet. De diagnose LPLD moet door middel van genetisch onderzoek worden bevestigd. Glybera wordt alleen aan u toegediend als in uw bloed aantoonbare waarden LPL-eiwit zijn aangetroffen.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Uw immuunsysteem werkt niet goed.
- U heeft een verhoogd bloedingsrisico en/of een spierziekte.
- U gebruikt orale anticonceptiemiddelen.

Als iets wat hierboven staat op u van toepassing is of als u twijfelt aan iets wat hierboven staat, neem dan contact op met uw arts voordat u Glybera krijgt toegediend.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Het is belangrijk dat u volledig begrijpt welke voordelen en risico's er verbonden zijn aan de behandeling door dit met uw arts te bespreken.
- Als u een actieve infectie heeft, is het belangrijk dat u dit aan uw arts vertelt voordat u de geneesmiddelen inneemt die aan u worden gegeven om het afweermechanisme van uw lichaam te verminderen (immunosuppressiva) en voordat u Glybera ontvangt. Zie ook rubriek 3 'Hoe wordt dit middel toegediend?'
- Glybera is een product voor gentherapie. Het bevat genetisch gemodificeerde organismen. Na behandeling met Glybera mag u geen bloed, organen, weefsels of cellen voor transplantatie doneren om te voorkomen dat de cellen die uw geneesmiddel bevatten worden verspreid.
- Neem contact op met uw arts als u lijdt aan diabetes (suikerziekte).
- U moet een vetarm, alcoholvrij dieet blijven volgen. Aan mensen bij wie de diagnose lipoproteïne lipasedeficiëntie is gesteld wordt geadviseerd om voorzichtig te zijn met hun voeding, zowel voor als na Glybera-therapie; ze moeten de inname van 'normale voedingsvetten' beperken en mogen geen alcohol drinken.

Aanvullende controletests

Voorafgaand aan de behandeling en 6 en 12 maanden na de behandeling wordt een kleine hoeveelheid bloed afgenomen om te meten hoe het immuunsysteem (afweermechanisme) van uw lichaam reageert op de behandeling met Glybera.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Glybera wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Glybera nog andere geneesmiddelen in, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Met name als u de volgende geneesmiddelen inneemt, moet u dit aan uw arts vertellen **voordat** aan u Glybera wordt toegediend:

- een geneesmiddel dat invloed heeft op de bloedstolling, zoals acetylsalicylzuur (bijv. aspirine), een stof die in vele geneesmiddelen zit en die wordt gebruikt voor pijnverlichting en het verlagen van koorts, en geneesmiddelen die gebruikt worden om bloedstolling te voorkomen, zoals antistollingsmiddelen (bijv. warfarine, heparine). Deze geneesmiddelen mogen gedurende minimaal één week voorafgaand aan de beeninjecties tot één dag na de injecties niet worden ingenomen. De inname van deze geneesmiddelen voorafgaand aan of tegelijkertijd met het ontvangen van Glybera kan onnodige blauwe plekken of bloedingen op de injectieplaatsen veroorzaken.
- orale anticonceptiemiddelen (zie rubriek 2 'Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?')

Waarop moet u letten met alcohol?

Aan mensen bij wie de diagnose lipoproteïne lipasedeficiëntie is gesteld wordt geadviseerd om voorzichtig te zijn met hun voeding, zowel voor als na Glybera-therapie; ze mogen geen alcohol drinken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Tijdens de zwangerschap wordt het gebruik van Glybera gewoonlijk niet aanbevolen. Er is zeer beperkte informatie beschikbaar over de veiligheid van Glybera bij zwangere vrouwen.

- Het is belangrijk dat u het uw arts vertelt als u zwanger bent, als u denkt zwanger te zijn of als u zwanger wilt worden. Tijdens de zwangerschap zal uw arts de voordelen voor u afwegen tegen de risico's voor uw baby.
- Gebruik tijdens de behandeling en tot ten minste 12 maanden na de behandeling een geschikte barrièremethode zoals condooms om te voorkomen dat u zwanger wordt. Gebruik geen anticonceptiemiddelen die via de mond moeten worden ingenomen omdat deze uw ziekte mogelijk kunnen verergeren; gebruik condooms zodat er zo weinig mogelijk Glybera van of naar uw partner wordt overgedragen.
- Als u toch zwanger wordt terwijl u met Glybera wordt behandeld, vertel dit dan uw arts.

Het is niet bekend of Glybera overgaat in de moedermelk. Tijdens behandeling met Glybera wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen.

Mannelijke patiënten moeten tot minimaal 12 maanden na injectie met Glybera condooms gebruiken. Het gebruik van condooms verlaagt de hoeveelheid Glybera die in het lichaam van de vrouw kan achterblijven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Na toediening van Glybera werd vaak duizeligheid waargenomen. U moet hier rekening mee houden bij het besturen van voertuigen en het gebruik van machines. Praat hier met uw arts over.

Glybera bevat natrium en kalium

Glybera bevat natrium en kalium. De hoeveelheid natrium en kalium die u ontvangt, is afhankelijk van het aantal injecties dat u nodig heeft; uw arts berekent dit aan de hand van uw lichaamsgewicht.

Voorzichtigheid is geboden als u een gecontroleerd natriumdiet volgt.

Dit geneesmiddel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per toediening op 27 injectieplaatsen tot 60 injectieplaatsen, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij'.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Op Glybera-therapie wordt toezicht gehouden door een arts die gespecialiseerd is in de behandeling van patiënten met uw aandoening en het wordt aan u toegediend door een speciaal hiertoe gekwalificeerde en opgeleide arts of verpleegkundige.

U ontvangt Glybera in een enkele sessie in een ziekenhuis waarbij de therapie aan u wordt toegediend. Tijdens deze sessie krijgt u een reeks injecties toegediend in de spieren van de boven- en onderbenen (27 tot 60 injecties). De dosis die u nodig heeft, is afhankelijk van uw gewicht en wordt door uw arts berekend.

Vanwege het grote aantal aparte injecties dat u tijdens de Glybera-therapiesessie krijgt toegediend, krijgt u voordat de Glybera-injecties aan u worden toegediend of via uw wervelkolom een regionaal verdovingsmiddel (waardoor alleen uw benen gevoelloos worden) of een meer plaatselijke verdoving. Uw arts bespreekt de verdoving met u en hoe deze wordt toegediend.

Nadat u Glybera heeft ontvangen, kunt u merken dat uw benen een gele kleur hebben gekregen; dit kan optreden als er jodium werd gebruikt om uw benen te reinigen (steriliseren) voordat u het geneesmiddel ontving. Dit verdwijnt na korte tijd weer. U moet enkele uren of gedurende de nacht in het ziekenhuis blijven om er zeker van te zijn dat u geen bijwerkingen krijgt als gevolg van het geneesmiddel of het verdovingsmiddel.

Glybera mag uitsluitend aan u worden toegediend in één behandelsessie. Opnieuw toedienen van Glybera na deze eerste behandelsessie wordt niet aanbevolen.

Het is belangrijk dat het immuunsysteem (afweersysteem) van uw lichaam niet is geactiveerd op het moment dat Glybera voor het eerst wordt toegediend. Om dit te vermijden, schrijft uw arts ook een behandeling voor om het immuunsysteem te onderdrukken (immunosuppressiva genoemd), vanaf 3 dagen voorafgaand aan de dag van injectie met Glybera tot 12 weken na de dag van injectie. Deze immunosuppressiva kunnen bijvoorbeeld ciclosporine of mycofenolaatmofetil zijn. Bovendien wordt mogelijk een half uur voor toediening van Glybera methylprednisolon toegediend. Het is belangrijk dat u deze geneesmiddelen inneemt volgens de instructies die u hiervoor heeft gekregen. Stop niet met het innemen ervan zonder met uw arts te overleggen.

Vraag uw arts om meer informatie over het precieze immunosuppressivum dat u gaat innemen.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Omdat dit geneesmiddel door een arts aan u wordt toegediend, is het onwaarschijnlijk dat u er te veel van krijgt. Als u per ongeluk twee doses op één injectieplaats krijgt toegediend, kan dit leiden tot een sterkere lokale reactie, zoals een blauwe plek of gevoeligheid. Uw arts zal dit op de juiste wijze behandelen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- pijn in een of beide benen (pijn in ledemaat)
- hogere lichaamstemperatuur
- vermoeidheid
- hoofdpijn
- blauwe plekken in de spieren van bovenbenen en onderbenen, als gevolg van de injecties. Dit verdwijnt na korte tijd.
- verhoogd gehalte van het spierenzym creatinekinase in het bloed.

Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- buikpijn
- misselijkheid
- constipatie (verstopping)
- koude rillingen
- koorts
- spierpijn en gewrichtsongemakken, -pijnen en -stijfheid
- ademhalingsproblemen, pijn op de borst bij het inademen en hartkloppingen die kunnen worden veroorzaakt door een blokkade van het grootste bloedvat van de longen
- brandend gevoel
- hoge bloeddruk
- het gevoel alsof er insecten over (of onder) uw huid kruipen
- water vasthouden in het lichaam
- verminderde eetlust
- duizeligheid
- huiduitslag
- spierspasmen
- licht gevoel in het hoofd

- haargroei
- ongemak, zwelling, huiduitslag en pijn op de injectieplaats.

Bijwerkingen van uw immunosuppressiva

Naast Glybera krijgt u ook andere geneesmiddelen die immunosuppressiva worden genoemd (zie rubriek 3 'Hoe wordt dit middel toegediend?'). Het is belangrijk dat u aan uw arts vraagt naar de bijwerkingen van deze andere geneesmiddelen. Uw arts moet u een exemplaar geven van de bijsluiter met informatie voor gebruikers (zoals deze) voor de immunosuppressiva die u moet innemen. Stop niet met het innemen van deze middelen zonder met uw arts te overleggen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Injectieflacons bewaren in de vriezer en bevroren transporteren bij -25 °C tot -15 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na het ontdooien moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Als het na het ontdooien niet onmiddellijk wordt gebruikt, dienen de injectieflacons gedurende maximaal 8 uur in een koelkast bij een temperatuur van 2 °C tot 8 °C te worden bewaard en beschermd te worden tegen licht.

Als het geneesmiddel niet in een koelkast wordt bewaard, kan het geneesmiddel gedurende maximaal 8 uur in spuiten worden bewaard bij een temperatuur beneden 25 °C en beschermd tegen licht. Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen en dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor dergelijke geneesmiddelen.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is alipogeen tiparvovec.

Elke injectieflacon alipogeen tiparvovec bevat 1 ml oplossing, die 3×10^{12} genome kopieën (gc) bevat.

Elke patiëntspecifieke verpakking bevat voldoende injectieflacons voor het doseren van elke patiënt met 1×10^{12} gc/kg lichaamsgewicht.

De andere stoffen in dit middel zijn dinatriumfosfaat, kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride, sucrose en water voor injecties.

Hoe ziet Glybera eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Glybera is een heldere tot licht melkachtige, kleurloze oplossing voor injectie, geleverd in een heldere glazen injectieflacon met een gesiliconiseerde injectiestop met afscheurbare verzegeling.

Elke gevormde doorzichtige verzegelde plastic verpakking bevat 2 of 3 individuele injectieflacons met een vochtabsorberend vel. De patiëntspecifieke verpakking bevat een variabel aantal verpakkingen op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi SA/NV
Tél/Tel: +32 2 788 42 00

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi 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 Pharma AB
Sími: + 46 8 753 35 20

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: + 46 8 753 35 20

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

United Kingdom

Chiesi Ltd
Tel: + 44 0161 4885555

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke omstandigheden waren. Het was tijdens de registratie onmogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over dit geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>). Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Glybera-therapie moet worden voorgeschreven door en worden toegediend onder supervisie van een arts met ervaring in de behandeling van LPLD-patiënten en in de toediening van gentherapie, en moet volledig met de patiënt worden overlegd. Tijdens toediening van Glybera moet altijd direct een goede medische behandeling en supervisie beschikbaar zijn voor het geval zich na toediening een anafylactische reactie voordoet.

Dosering

De maximale totale dosis Glybera voor toediening is 1×10^{12} gc/kg lichaamsgewicht.

Het gebruik van Glybera is uitsluitend toegestaan voor eenmalige behandeling. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het opnieuw toedienen van Glybera, daarom mag Glybera niet opnieuw worden toegediend.

Glybera wordt toegediend als een eenmalige reeks intramusculaire injecties in de benen. De dosis per injectieplaats is $1,5 \times 10^{12}$ gc, of 0,5 ml oplossing voor injectie. Voor elke injectieplaats moet één spuit van 1 ml met duidelijke volumemarkeringen van 0,5 ml worden gebruikt. Per injectieplaats mogen volumes niet groter zijn dan 0,5 ml. Spuiten mogen slechts eenmaal worden gebruikt.

De behandeling moet worden bewaakt door het meten van neutraliserende antilichamen en de T-celrespons tegen AAV1 en LPL^{S447X} bij de uitgangssituatie en 6 en 12 maanden na de

behandeling.

Glybera mag uitsluitend worden gebruikt wanneer de diagnose LPLD is bevestigd met behulp van een geschikte genetische test.

Voor het berekenen van het aantal injectieflacons wordt het gewicht van de patiënt gemeten en afgerond op de dichtstbijzijnde hele kg. Vervolgens moet het gewicht van de patiënt door 3 worden gedeeld en naar boven worden afgerond op het eerstvolgende hele getal. Dit is het aantal injectieflacons dat moet worden verstrekt.

Voor het berekenen van het aantal injectieplaatsen en het aantal spuiten wordt het gewicht van de patiënt gemeten en afgerond op de dichtstbijzijnde hele kg. Vervolgens moet het gewicht van de patiënt door 3 worden gedeeld, daarna moet dit aantal zonder te worden afgerond met 2 worden vermenigvuldigd en dan worden afgerond op het eerstvolgende hogere hele getal. Dit is het aantal injectieplaatsen en het totale aantal spuiten (elk gevuld met 0,5 ml) dat benodigd is voor het toedienen van een volume van 0,5 ml per injectieplaats voor de behandeling van de patiënt.

In de tabel hieronder wordt een typerend doseringsschema op basis van het lichaamsgewicht van patiënten getoond:

Lichaamsgewicht (kg)	Aantal injectieflacons (1 ml)	Aantal spuiten van 1 ml (elk gevuld met 0,5 ml)	Aantal injectieplaatsen
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

Vanaf drie dagen voorafgaand aan tot 12 weken na toediening van Glybera moet een regime met immunosuppressiva worden toegediend: hiervoor worden ciclosporine (3 mg/kg/dag) en mycofenolaatmofetil (2 x 1 g/dag) aanbevolen.

Bovendien moet een half uur voorafgaand aan de Glybera-injectie een intraveneuze bolus van 1 mg/kg methylprednisolon worden toegediend.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Glybera bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Glybera bij oudere proefpersonen. Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing van Glybera noodzakelijk.

De dosis immunosuppressivum moet mogelijk worden aangepast.

Nierfunctiestoornis of leverfunctiestoornis

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Glybera bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.

Er is geen dosisaanpassing van Glybera noodzakelijk.

Wijze van toediening

Voor de intramusculaire injectie ontvangt de patiënt onder aseptische omstandigheden, zoals jodium, meerdere injecties van 0,5 ml (1 injectie per spuit), verdeeld over de spieren van de

boven- en onderbenen.

Voorafgaand aan intramusculaire toediening wordt als gevolg van het aantal vereiste injecties spinale of regionale anesthesie aanbevolen. In geval van contra-indicatie voor een dergelijke procedure wordt in plaats hiervan een diepe sedatie geadviseerd.

Glybera mag in geen geval intravasculair worden toegediend.

Om zeker te zijn van een intramusculaire injectie wordt geleiding van de injecties met behulp van echoscopie of elektrofysiologie geadviseerd.

Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

Raadpleeg de lokale richtlijnen voor biologische veiligheid die van toepassing zijn op het hanteren en verwijderen van geneesmiddelen die genetisch gemodificeerde organismen bevatten.

Werkoppervlakken en materialen die mogelijk met Glybera in contact zijn geweest, moeten gedurende minimaal 10 minuten worden ontsmet met een hiervoor geschikt virusdodend desinfectiemiddel met activiteit tegen niet-omhulde virussen (zoals middelen die hypochloriet en chlorine afgeven).

Bereiding van Glybera voor toediening

Haal nadat is berekend welke hoeveelheid Glybera moet worden toegediend (zie rubriek dosering) het juiste aantal injectieflacons voor eenmalig gebruik uit de vriezer zodat deze ongeveer 30-45 minuten voorafgaand aan het vullen van de spuiten bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C) kunnen ontdooien.

Na het ontdooien moet elke injectieflacon voor een gelijkmatige vermenging voorzichtig tweemaal worden omgekeerd. Injectieflacons moeten visueel op de aanwezigheid van deeltjes en op verkleuring worden geïnspecteerd. De heldere tot iets melkachtige en kleurloze oplossing moet vrij zijn van zichtbare deeltjes. Alleen heldere en kleurloze oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen worden gebruikt. Als een injectieflacon beschadigd is, mogen geen spuiten voor injectie worden bereid en moet de injectieprocedure worden uitgesteld en opnieuw worden ingepland. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet onmiddellijk worden geïnformeerd.

Glybera wordt geleverd in een patiëntspecifieke verpakking en bevat daarom de precieze hoeveelheid injectieflacons per patiënt, berekend op basis van het gewicht van de patiënt.

Het berekende aantal spuiten moet uit de ontdooide injectieflacons worden gevuld, en ze moeten van een etiket worden voorzien en daarna in een tegen licht beschermende houder worden geplaatst die geschikt is voor vervoer naar de ruimte waar de patiënt de intramusculaire injecties toegediend zal krijgen.

Om injectie van deeltjes van de stopper als gevolg van tweemaal optrekken te voorkomen, moet één naald worden gebruikt voor het optrekken uit de injectieflacon (die in de stopper blijft zitten), terwijl er een aparte naald moet worden gebruikt voor elke spuit.