

BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Glybera 3×10^{12} genomkopior/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Alipogentiparvovek innehåller den humana lipoproteinlipas(LPL)-genvarianten LPL^{S447X} i en vektor. Vektorn består av ett proteinskal härlett från adenoassocierat virus av serotyp 1 (AAV1), cytomegalovirus(CMV)- promotorn, ett posttranskriptionellt regulatoriskt element från hepatitvirus från skogsmurmeldjur och AAV2- härledda inverterade terminalupprepningar. Alipogentiparvovek framställs med hjälp av insektsceller och rekombinant bakulovirusteknik.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje injektionsflaska med alipogentiparvovek innehåller 1 extraherbar ml lösning, som i sin tur innehåller 3×10^{12} genomkopior (gc).

Varje patientspecifik förpackning innehåller tillräckligt många injektionsflaskor för att varje patient ska kunna doseras med 1×10^{12} LPL^{S447X} gc/kg kroppsvikt.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 47,5 mg natrium per administrering vid 27 injektionsställen till 105,6 mg natrium per administrering vid 60 injektionsställen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, till lätt opalescent, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Glybera är indicerat för vuxna patienter som har fått diagnosen familjär lipoproteinlipasbrist (LPLD) och som har haft svåra eller multipla pankreatitanfall trots en fettsnål kosthållning. Diagnosen LPLD måste bekräftas med genetisk testning. Indikationen är begränsad till patienter med detekterbara nivåer av LPL-protein (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Glybera ska endast användas när diagnosen LPLD har bekräftats med ett adekvat genetiskt test (se avsnitt 5.1).

Behandling med Glybera måste ordinerars av och administreras under överinseende av en läkare med expertis i att behandla LPLD-patienter och genterapiadministrering, i fullt samråd med patienten. Under administrering av Glybera bör lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas lätt tillgänglig om patienten drabbas av anafylaxi efter administreringen.

Dosering

Den maximala totala dosen av Glybera för administrering är 1×10^{12} gc/kg kroppsvikt.

Glybera är endast godkänt för engångsbehandling. Inga data finns att tillgå om återadministrering av Glybera, därför ska Glybera inte återadministreras.

Glybera administreras som en engångsserie av intramuskulära injektioner i benen. Dosen per injektionsställe är $1,5 \times 10^{12}$ gc, eller 0,5 ml injektionsvätska, lösning. För varje injektionsställe måste en spruta à 1 ml med tydliga volymmärkingar à 0,5 ml användas. Volymen per injektionsställe får inte överstiga 0,5 ml. Sprutor får inte användas mer än en gång.

Behandlingen ska övervakas genom mätning av neutraliserande antikroppar och T-cellssvar mot AAV1 och LPL^{S447X} och T-cellssvar vid baslinjenivån samt 6 och 12 månader efter behandling.

För att beräkna antalet injektionsflaskor fastställs patientens vikt till närmaste hela kg. Patientens vikt divideras därefter med 3, och avrundas uppåt till nästa högre heltal. Detta är antalet injektionsflaskor som måste dispensereras.

För att beräkna antalet injektionsställen och antalet sprutor fastställs patientens vikt till närmaste hela kg. Patientens vikt divideras därefter med 3, och utan att avrunda uppåt multipliceras detta tal med 2 och avrundas uppåt till nästa högre heltal. Detta är det antal injektionsställen och det totala antal sprutor (var och en fylld med 0,5 ml) som krävs för patientens behandling.

Exempel på typiska doserscheman baserade på patienters kroppsvikt visas i nedanstående tabell:

Kroppsvikt (kg)	Antal injektionsflaskor (1 ml)	Antal 1 ml-sprutor (var och en fylld med 0,5 ml)	Antal injektionsställen
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

Från tre dagar före och i 12 veckor efter administreringen av Glybera ska en immunsuppressiv behandlingsregim administreras: ciklosporin (3 mg/kg/dag) och mykofenolatmofetil (2 x 1 g/dag) rekommenderas.

En halvtimme före Glybera-injektionen ska dessutom en intravenös bolus på 1 mg/kg metylprednisolon ges (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Glybera för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Erfarenheten från användning av Glybera till äldre patienter är begränsad. Det behövs ingen dosjustering av Glybera till den äldre populationen. Dosen av immunsuppressiva medel kan behöva justeras.

Njurinsufficiens eller leverinsufficiens

Erfarenheten från användning av Glybera till patienter med njur- eller leverinsufficiens är begränsad. Det krävs ingen dosjustering av Glybera.

Administreringsätt

Vid intramuskulär injektion får patienten flera injektioner à 0,5 ml (en injektion per spruta) under aseptiska förhållanden såsom användning av jod. Injektionerna fördelas över musklerna i både låren och underbenen.

Spinalanestesi eller regional anestesi rekommenderas före intramuskulär administrering till följd av det stora antal injektioner som krävs. Vid kontraindikation mot ett sådant förfarande rekommenderas istället djup sedering.

Glybera får under inga omständigheter ges intravaskulärt (se avsnitt 4.4).

För att säkerställa att injektionerna ges intramuskulärt rekommenderas att injektionerna utförs med hjälp av ultraljud eller under elektrofysiologisk vägledning.

Anvisningar om användning, hantering och destruktion finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne i Glybera som anges i avsnitt 6.1.
- Nedsatt immunförsvar.
- Patienter med ökad blödningsrisk (t.ex. trombocytopeni) och muskelsjukdomar (t.ex. myosit) får inte behandlas med tanke på det stora antal intramuskulära injektioner som krävs.
- Trombocyttaggregationshämmande läkemedel eller andra antikoagulantia får inte användas samtidigt med Glybera vid tiden för injektion och under minst en vecka före eller en dag efter injektionen.
- Användning av p-piller (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer. Lokala riktlinjer för biosäkerhet som gäller sådana produkter ska följas (se avsnitt 6.6).

Glybera ska endast administreras till patienter med en LPL-proteinmassa på minst 5 procent av det normala. LPL-proteinmassa ska bestämmas genom ELISA eller liknande metoder. LPL-proteinmassa ska mätas i ett blodprov från patienten mot ett kontrollprov från friska frivilliga försökspersoner.

Kost

Behandling med Glybera eliminerar inte anfall av akut pankreatit. Patienter rekommenderas att fortsätta att följa en fettsnål kost och avstå från alkoholkonsumtion.

Patienter med diabetes

Det finns begränsade data för patienter med diabetes. Diabetes mellitus är vanligt hos patienter med de allvarligaste symtomen på LPLD. Läkaren måste noga överväga möjligheten att behandla diabetespatienter som har LPLD.

Immunsuppressiva medel (se avsnitt 5.2)

Direkt före insättning av den immunsuppressiva behandlingsregimen och före Glybera-injektionerna måste patienten kontrolleras avseende symtom på alla slag av aktiv infektionssjukdom, och om en sådan infektion påträffas måste behandlingsstarten skjutas upp tills patienten har tillfrisknat.

Tromboemboliska händelser

LPLD medför ett tillstånd av hyperviskositet/hyperkoagulabilitet. Spinalanestesi och multipla intramuskulära injektioner kan öka risken ytterligare för (trombo) emboliska händelser vid och strax efter administrering av Glybera. Bedömning av varje enskild patients riskprofil rekommenderas före administreringen av Glybera. Följ gällande lokala eller internationella riktlinjer för profylax (se också avsnitt 4.5).

Cell- och vävnadsdonation

Behandlade patienter bör inte donera blod, organ, vävnad eller celler för transplantation. Denna information finns också på patientkortet för Glybera.

Kreatinkinas i serum

Mottagare av Glybera kan visa en ökning av kreatinkinasaktivitet i serum som blir uppenbar ungefär 2 veckor efter administrering och som når en höjdpunkt efter ungefär 8 veckor och som sedan återvänder till baslinjen vid vecka 26. En patient utvecklade myoglobinuri i samband med förhöjd kreatinkinasaktivitet i serum.

Muskelbiopsier som togs upp till 52 veckor efter administrering av Glybera visar ett infiltrat av lymfocyter och makrofager. De långsiktiga konsekvenserna av detta cellinfiltrat är inte kända.

Natriuminnehåll och kaliuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 47,5 mg natrium per administrering vid 27 injektionsställen till 105,6 mg natrium per administrering vid 60 injektionsställen. Detta ska beaktas av patienter som står på en natriumkontrollerad kost.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per administrering av 27–60 injektionsställen, dvs. näst intill kaliumfritt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts utöver prekliniska och kliniska studier med mykofenolatmofetil och ciklosporin.

Trombocyttaggregationshämmande läkemedel eller andra antikoagulantia får inte användas samtidigt med Glybera vid tiden för injektion. Korrigering av blödningsparametrar ska inledas innan Glybera administreras. Trombocyttaggregationshämmande läkemedel eller andra antikoagulantia får inte tas veckan före beninjektionerna eller dagen efter injektionen (se avsnitt 4.3).

Användning av p-piller är kontraindicerad för LPLD-patienter (se avsnitt 4.3) eftersom de kan förvärra den bakomliggande sjukdomen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Fertila kvinnor måste rekommenderas att använda pålitliga barriärpreventivmedel i enlighet med riktlinjerna för immunsuppressiva medel i minst 12 månader från behandlingens början (9 månader

efter utsättning av immunsuppressiva medel). Därför rekommenderas att barriärpreventivmedel används i minst 12 månader efter administrering av Glybera.

Användning av p-piller är kontraindicerad för LPLD-patienter (se avsnitt 4.3) eftersom de kan förvärra den bakomliggande sjukdomen.

Manliga patienter, inklusive män som genomgått vaskektomi, rekommenderas att använda barriärpreventivmedel i minst 12 månader efter administrering av Glybera.

Graviditet

Mycket begränsade data finns om graviditeter där exponering för Glybera skett. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter på graviditet eller embryonal/fosterutveckling på grund av Glybera (se avsnitt 5.3).

Glybera bör inte administreras till gravida kvinnor om inte den möjliga nyttan för modern uppväger den möjliga risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om Glybera utsöndras i bröstmjolk. Glybera ska inte användas till ammande kvinnor så länge amningen pågår.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekten av Glybera på fertiliteten. Effekter på manlig och kvinnlig fertilitet har inte utvärderats i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Glybera har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har ofta observerats efter administrering av Glybera (se avsnitt 4.8). Patienter som har yrsel rekommenderas att inte framföra eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den oftast rapporterade biverkningen är smärta i extremitet som inträffar hos cirka en tredjedel av patienterna. En patient fick diagnosen lungemboli 7 veckor efter behandlingen. Med tanke på den lilla patientpopulationen och storleken på kohorterna ger de insamlade biverkningarna och allvarliga biverkningarna inte något fullständigt perspektiv på dessa händelsers natur och frekvens.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar förtecknas nedan enligt MedDRA-systemet per organsystem och frekvens. Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande svårighetsgrad.

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
Metabolism och nutrition		Minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Brännande känsla, yrsel, myrkrypningar, presynkope
Blodkärl		Hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Ansträngningsdyspné, lungemboli

Magtarmkanalen		Buksmäta, illamående, förstoppning
Hud och subkutan vävnad		Onormal hårväxt, palmar-plantar erytrodysestesi (hand-fotsyndrom), hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärta i extremitet	Artrit, obehag i armar och ben, muskelspasmer, muskelöveransträngning, muskuloskeletal stelhet, myalgi, muskelsmärta, nacksmärta, tyngdkänsla, akut myosit och kronisk myosit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utmattnings, hypertermi	Frossbrytningar, smärta vid injektionsstället, perifert ödem, feber
Undersökningar	Ökad kreatinkinasaktivitet i serum	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Kontusion	Obehag vid injektionsstället, ödem vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället

Immunogenicitet

Ett immunsvaret sågs trots användning av immunsuppressiva medel.

I kliniska provningar med Glybera fanns det antikroppar mot proteinskalet från det adenoassocierade viruset (AAV) före behandling hos 18 av 27 patienter. Antikroppar mot AAV uppträdde eller ökade efter Glybera-administreringen hos samtliga patienter. Den kliniska relevansen av antikroppssvaret är okänd (se avsnitt 4.2 om återadministrering).

Ingen neutraliserande assay användes.

T-cellssvar mot AAV upptäcktes hos cirka hälften av patienterna endast efter behandling. Inget T-cellssvar på LPL upptäcktes hos någon patient.

Med undantag av ett fall av feber (39,9 °C) i studie CT-AMT-011-01 som gick över inom en dag inträffade inga allvarliga biverkningar i samband med Glybera eller immunsuppressiva medel.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Prekliniska studier med doser som var tio gånger större än den rekommenderade dosen (1 x 10¹³ gc/kg) ledde inte till några allmänna systemiska oönskade tecken eller symtom. Symtomatisk och stödjande behandling, enligt vad den behandlande läkaren anser nödvändigt, rekommenderas vid överdosering.

Om två doser skulle administreras av misstag till samma injektionsställe kan detta leda till mer lokala reaktioner, t.ex. blåmärken eller känslighet.

Lokal smärta eller känslighet kan behandlas symtomatiskt, t.ex. genom administrering av lokala eller systemiska smärtlindrande medel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lipidmodifierande medel, övriga lipidmodifierande medel, ATC-kod:

C10AX10.

Verkningsmekanism

Glybera innehåller den humana LPL-genvarianten LPL^{S447X} i en vektor för adenoassocierat virus av serotyp 1 (AAV1) avsedd att vara inriktad på muskulaturen. Glybera injiceras som en engångsserie i en benmuskel där det tas upp av myocyter. Elementen i vektorn valdes så att uttrycket av LPL^{S447X}-genen främjas genom upptagning av cellens maskineri för uttryck och myocyterna producerar proteinprodukten av transgen-LPL^{S447X} utan att vektorn förmår reproducera sig själv.

Farmakodynamisk effekt

Lipoproteinlipas är ett viktigt "första steg"-enzym i metabolismen av lipoproteiner efter intag av fett med kosten. I kliniska studier kunde en övergående sänkning av triglycerider ses i upp till 12 veckor hos enskilda patienter. Glybera möjliggör dessutom uttryck av LPL-proteinet i den injicerade muskeln, vilket återspeglas av den förbättrade postprandiala kylomikronmetabolismen (CM) i en liten undergrupp patienter.

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska effekten och säkerheten för Glybera har utvärderats i tre interventionella kliniska studier med AAV1-LPL^{S447X} hos LPLD-patienter.

Två av dessa kliniska prövningar föregicks av prospektiva observationsstudier där man bedömde triglyceridnivån (TG) vid fasta och symtom och tecken på LPLD hos patienter som stod på en fettsnål kost. Det visade sig vara svårt att strikt följa en fettsnål kosthållning.

Standardmässig genanalys (sekvensbestämning) användes i de kliniska studierna av Glybera. Ett lämpligt CE- märkt test fullständig gensekvensering ska användas för att bekräfta diagnosen.

Klinisk prövning CT-AMT-010-01

AAV1-LPL^{S447X} administrerades till 8 LPLD-patienter i en 12-veckors, öppen doshöjningsstudie (1 x 10¹¹ gc till 3 x 10¹¹ gc per kg kroppsvikt intramuskulärt). Inga allvarliga läkemedelsrelaterade biverkningar inträffade och ingen dosbegränsande toxicitet observerades. Hos hälften av patienterna sågs ett T-cellssvar på vektorn. Jämfört med preadministrering registrerades en övergående och variabel sänkning i mediannivåerna av triglycerid för samtliga patienter.

Klinisk prövning CT-AMT-011-01

Målet med denna öppna doshöjningsstudie var att bedöma säkerhetsprofilen och sänkningen av plasmanivåerna av triglycerid (TG) vid fasta efter 12 veckor efter Glybera-administrering hos 14 LPLD-patienter. Samtliga patienter stod på en fettsnål kost under den 12 veckor långa huvudstudien. De första 2 patienterna fick en dos på 3 x 10¹¹ gc/kg, de efterföljande 4 patienterna fick en dos på 3 x 10¹¹ gc/kg med en immunsuppressiv behandlingsregim (oralt ciklosporin och oralt mykofenolatmofetil från dagen efter administreringen av Glybera fram till vecka 12) och de sista 8 patienterna fick en dos på 1 x 10¹² gc/kg med en immunsuppressiv behandlingsregim. T-cellssvar sågs hos ungefär hälften av patienterna utan kliniska följd tillstånd. Med utgångspunkt från triglyceriddata verkar dosen på 1 x 10¹² gc/kg vara den mest optimala.

Klinisk prövning CT-AMT-011-02

Detta är en öppen studie av alipogentiparvovek vid en fast dos på 1 x 10¹² gc/kg kroppsvikt administrerat i en engångsserie av intramuskulära injektioner. Fem kvalificerade patienter ingick i studien, vid vilken samtliga patienter fick alipogentiparvovek. Patienterna fick även en daglig peroral dos på 3 mg/kg/dag av ciklosporin och 2 g/dag av mykofenolatmofetil med början tre dagar före administreringen av alipogentiparvovek till och med vecka 12. En intravenös engångsbolus av metylprednisolon (1 mg/kg kroppsvikt) gavs 30 minuter före administreringen av alipogentiparvovek.

En patient fick diagnosen lungemboli 7 veckor efter behandlingen.

En övergående sänkning av triglycerider i upp till 12 veckor hos vissa enskilda patienter har observerats. Därefter återgick triglyceridnivåerna till baslinjenivån. En påvisbar förbättring av postprandial kylomikronmetabolism sågs hos 5/5 patienter fram till vecka 14, och hos 3/3 patienter som följdes upp till 52 veckor.

Alla interventionella studier fortsatte som långsiktiga uppföljningsstudier. Patienterna i CT-AMT-010-01 har följts i upp till 5 år (n=6) efter administrering, patienterna i CT-AMT-011-01 i upp till 5 år (n=13) och patienterna i CT-AMT-011-02 i upp till 1 år (n=3).

Muskelbiopsier som togs upp till ett halvår efter administreringen visade långvarigt uttryck av LPL-genen och förekomst av biologiskt aktivt LPL-protein.

Klinisk prövning CT-AMT-11-03

Studien CT-AMT-011-03 var en kombinerad retrospektiv och prospektiv studie av patienter som hade deltagit i studierna CT-AMT-10-01, CT-AMT-11-01 och CT-AMT-11-02.

Under en uppföljningsperiod upp till 3 år efter behandlingen sågs en nedåtgående trend beträffande incidens och svårighetsgrad för pankreatit hos de 12 patienter som fick multipla anfall under sin livstid.

Klinisk prövning CT-AMT-11-05

Ytterligare uppföljning av patienter som deltog i studien CT-AMT-11-03 (till ett medianvärde på 5,8 år efter exponering för Glybera) visade en förkortad sjukhusvistelse på 1 dag per patient och år jämfört med samma tidslängd före exponering.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Glybera för alla grupper av den pediatrika populationen som behandlas för lipoproteinlipasbrist (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om "godkännande i undantagsfall". Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Glybera förväntas brytas ned av endogent protein och DNA-katabola vägar.

Icke-klinisk biodistribution

Efter intramuskulär administrering av Glybera till möss detekterades vektor-DNA övergående i cirkulationen. Åtta dagar efter administrering detekterades höga nivåer av vektor-DNA-sekvens i injicerade muskler och de dränerande lymfkörtlarna. Förutom vid injektionsstället återfanns det högsta antalet vektor-DNA-kopior i levern och blodet. Det lägsta antalet kopior återfanns i hjärnan, lungorna, hjärtat och icke-injicerade muskelgrupper. I gonader och reproduktionsorgan återfanns kopior av vektor-DNA i låga nivåer. Med tiden förblev nivåerna av resterande vektor-DNA höga i den injicerade muskeln och i lymfkörtlar i lumsken samtidigt som de minskade stadigt i övriga organ. Nivåerna av Glybera-vektor-DNA som återfanns i gonaderna var mätbara men lägre än i andra icke-målorgan. Samtidig behandling med immunsuppressiva medel påverkade inte biodistributionsmönstret vid vare sig låg eller hög dos hos möss. Biodistributionsmönstret var mycket likartat hos de andra testade arterna (katter och kaniner).

Klinisk farmakokinetik och utsöndring

Utsöndring bedömdes i de kliniska studierna genom insamling av saliv, urin och sädesvätska. I CT-AMT-011-02 insamlades även avföring. Efter administrering av Glybera till deltagarna detekterades de högsta koncentrationerna av vektor-DNA i serum, med en clearance på en eller två log per vecka.

I saliv kunde vektor-DNA fortfarande detekteras upp till 12 veckor; i urin upp till 10 veckor och i sädesvätska upp till 26 veckor. Alla utom två patienter fick immunsuppressiva medel i 12 veckor. Det finns en teoretisk risk för att samtidig administrering av den immunsuppressiva behandlingsregimen leder till längre persistens av virus-DNA i serum och till längre utsöndring i saliv, urin och sädesvätska.

Höga nivåer av vektor-DNA observerades i målvävnaden, injicerad benmuskel, upp till 12 månader efter dosering för Glybera, men inte i icke-injicerad muskel.

Farmakokinetik i särskilda populationer t.ex. äldre/njurinsufficiens osv.

Glybera injiceras direkt i målorganet, skelettmuskel. Lever- och njurfunktion, cytokrom P450-polymorfismer och åldrande förväntas inte påverka den kliniska effekten och säkerheten för Glybera.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid injektion tolererades Glybera väl i alla utförda djurstudier utan några påfallande kliniska tecken. Hos möss sågs lokala cellinfiltrat och tecken på degeneration och regeneration utan nekros vid den kliniska dosen i den injicerade muskeln vid histopatologisk undersökning. Dessa effekter var dosberoende men visade regression med tiden. Som väntat utvecklade alla djur antikroppar mot AAV-proteinskalet.

Vid behandling fyra veckor före parning sågs ingen maternell eller fetal toxicitet eller utvecklingstoxicitet hos möss. Inget vektor-DNA kunde detekteras hos fostren efter behandling av vare sig honor eller hanar före parning.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts. I toxicitetsstudier identifierades dock ingen tumörökning. Även om det inte finns någon helt adekvat djurmodell att tillgå för den tumorigena potentialen tyder tillgängliga toxikologiska data inte på att det finns skäl till oro avseende tumorigenitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfat, vattenfri
Kaliumklorid
Kaliumdivätefosfat
Natriumklorid
Sackaros
Vatten för injektioner

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

18 månader för frysta injektionsflaskor.

Efter upptining måste läkemedlet användas omedelbart. Om det inte omedelbart används ska injektionsflaskorna förvaras i kylskåp vid 2°C till 8°C och i skydd mot ljus i högst 8 timmar. Efter att ha tinats upp får läkemedlet inte frysas ned igen.

Om läkemedlet inte förvaras i kylskåp kan det förvaras i sprutor vid högst 25 °C och i skydd mot ljus under högst 8 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara och transportera injektionsflaskan fryst -25°C till -15°C.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning, administrering eller implantation

1 ml lösning i en 2 ml injektionsflaska (glas) med injektionspropp av silikoniserad klorbutyl och "flip off"- förslutning.

Varje förformat transparent förseglat plastfodral innehåller antingen 2 eller 3 enskilda injektionsflaskor med ett vätskeabsorberande ark. Den slutliga ytterkartongen innehåller ett varierande antal fodral i enlighet med den specifika dos som krävs för patienten.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisningar för beredning och hantering och destruktion

Se lokala riktlinjer för biosäkerhet gällande hantering och destruktion av läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer.

Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med Glybera måste dekontamineras med lämpliga virusdödande desinfektionsmedel som verkar på icke-höljebärande virus (t.ex. hypoklorit och klorinfrigörare) i minst 10 minuter.

Beredning av Glybera för administrering

Efter att mängden Glybera som ska administreras har beräknats (se avsnitt 4.2) tas rätt antal injektionsflaskor för engångsbruk ut ur frysen och får tina i rumstemperatur (15°C till 25°C) i cirka 30-45 minuter innan sprutorna fylls.

Efter att de tinats ska varje injektionsflaska försiktigt vändas upp och ner två gånger så att blandningen blir jämn. Besiktiga injektionsflaskornas innehåll avseende partiklar och missfärgning. Den klara till lätt opalescenta och färglösa lösningen måste vara fri från synliga partiklar. Använd endast klara och färglösa lösningar utan synliga partiklar. Om en injektionsflaska visar tecken på skador ska injektionssprutorna inte beredas och injektionsproceduren ska skjutas upp och planeras om på nytt. Innehavaren av godkännande för försäljning ska informeras omedelbart.

Glybera levereras i en patientspecifik förpackning och innehåller därför den exakta mängden injektionsflaskor för varje patient, beräknad efter patientens vikt.

Det beräknade antalet sprutor ska fyllas från de tinade injektionsflaskorna och därefter märkas och placeras i en ljusskyddad behållare som kan transporteras till rummet där patienten ska få de intramuskulära injektionerna.

För att undvika alla injektioner av partiklar från proppen till följd av två uppdragningar måste en enda nål användas för uppdragning ur injektionsflaskan (lämnas kvar i proppen) och en separat nål användas för varje spruta.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/791/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 oktober 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. **TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. **ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LAKEMEDLET**
- E. **SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 45–61
1105 BA Amsterdam
Nederländerna

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I, Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste se till att farmakovigilanssystemet i modul 1.8.1 i godkännandet för försäljning finns och fungerar innan och under tiden läkemedlet finns på marknaden.

Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel. Cykeln för PSUR för läkemedlet ska följa halvårscykel tills kommittén för humanläkemedel (CHMP) kommit överens om annat.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utföra de studier och ytterligare farmakovigilansaktiviteter som finns beskrivna i farmakovigilansplanen och effektuppföljningsplanen, som överenskommit i riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande uppdateringar av riskhanteringsplanen som kommittén för humanläkemedel (CHMP) kommit överens om.

Enligt CHMP:s riktlinje för riskhanteringsystem för humanläkemedel ska uppdaterade riskhanteringsplaner lämnas in samtidigt som nästa periodiska säkerhetsrapport (PSUR).

Dessutom ska en uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- när ny information erhålls som kan påverka läkemedlets befintliga riskprofil (Safety Specification), farmakovigilansplan eller riskminimeringsåtgärder,
- inom 60 dagar efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har uppnåtts,
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.

Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska upprätta ett sjukdomsregister för att samla information om sjukdomens epidemiologi och resultat avseende demografi, säkerhet och effektivitet från patienter med familjär LPLD som behandlats med Glybera. Detaljerna avseende driften av registret ska överenskommas med den nationella behöriga myndigheten i varje medlemsstat. Alla patienter som behandlas med Glybera ska skrivas in i registret. Dessutom ska patienter som har behandlats med Glybera i en klinisk prövning skrivas in i registret vid prövningens slut. Läkare ska uppmuntras att också skriva in patienter med familjär LPLD som inte har behandlats med Glybera.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska komma överens med de nationella behöriga myndigheterna om detaljer för ett program för begränsad åtkomst och måste genomföra programmet nationellt före igångsättandet. Glybera ska endast tillhandahållas om den hälso- och sjukvårdspersonal som är involverad i behandlingen av en patient har tagit emot utbildningspaketet och om förskrivaren bekräftar att patienten accepterar att delta i registret.

Utbildningspaketet för hälso- och sjukvårdspersonal måste överenskommas med de nationella behöriga myndigheterna före distributionen och bestå av följande komponenter:

- Produktinformation (produktresumén, bipacksedeln och patientkortet)
- Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal
- Utbildningsmaterial för patienterna
- Patientens händelsedagbok

- 1) Utbildningsmaterial för apotekspersonal med följande huvudkomponenter beträffande säkerheten:
 - Utförliga riktlinjer för läkemedlets mottagning och lagring, förfarande för beredning, hantering och destruktion av Glybera.
 - Vägledning för att säkerställa att patienterna erhåller patientkortet som ingår i paketet.
- 2) Utbildningsmaterial för läkare och annan hälso- och sjukvårdspersonal som är involverad i behandlingen av patienter med Glybera som innehåller följande huvudkomponenter beträffande säkerheten:
 - Riktlinjer för en säker hantering, administrering och destruktion av Glybera.
 - Riktlinjer för val av lämpliga patienter för behandling med Glybera, däribland
 - behovet av genetisk testning före behandlingens början för att identifiera de patienter som är lämpliga för behandling,
 - att patienter inte ska ta trombocyttaggregationshämmande läkemedel eller andra antikoagulantia vid tiden för injektion,
 - behovet av att utesluta infektion innan behandling med immunsuppressiva medel inleds,
 - nödvändigheten av att alla patienter ingår i ett långsiktigt övervakningsprogram.
 - Behovet av regional anestesi och spinalanestesi.
 - Riktlinjer om behovet av att administrera immunsuppressiva medel före och efter behandling.
 - Riktlinjer om behovet av att mäta immunsvaret vid baslinjenivå och 6 och 12 månader efter behandling.
 - Riktlinjer om förebyggande av risker förknippade med intramuskulära Glybera-injektioner, däribland behovet av att utföra injektioner med hjälp av ultraljud eller under elektrofysiologisk vägledning.
 - Utförliga anvisningar om injektionernas dos, antal och placering.
 - Riktlinjer om eftervård av patienten, däribland övervakning avseende feber.
 - Information om hur Glybera används och vikten av att undvika graviditet.

- Nödvändigheten av att patienterna erhåller utbildningsmaterialet och ger sitt informerade samtycke till att skrivas in i registret före behandling.
 - Behovet av att ge patienterna råd om
 - behovet av att använda barriärpreventivmedel och hur länge detta bör göras,
 - att de varken får donera organ, blod eller celler,
 - att de behöver fortsätta äta en fettsnål kost och undvika alkohol,
 - nödvändigheten av att alltid bära med sig patientkortet, som ingår i varje paket,
 - användningen av händelsedagboken.

 - Detaljer om sjukdomsregistret:
 - Inskrivning är obligatoriskt för patienter som behandlas med Glybera.
 - Patienter som behandlas med Glybera i en klinisk prövning ska skrivas in i registret vid prövningens slut.
 - Patienter med familjär LPLD som inte behandlas med Glybera ska skrivas in där så är möjligt.
 - Patientens informerade samtycke måste erhållas före behandling.
 - Information om hur patienter skrivs in – också de som inte behandlas med Glybera.
- 3) Utbildningsmaterial för patienter som behandlas med Glybera med följande huvudkomponenter beträffande säkerheten:
- Information om behandlingsförfarandet med Glybera.
 - Information om de tecken och symtom som ska övervakas efter behandling, däribland
 - information om tecknen och symtomen på en minskad/förlorad effekt,
 - användningen av händelsedagboken och vad som ska registreras.
 - Information om behovet av långsiktig uppföljning för Glybera, inräknat registret.
 - Information om behovet av att undvika graviditet.
 - Råd om behovet av att använda barriärpreventivmedel och hur länge.
 - Att inte donera organ, blod eller celler.
 - Råd om behovet av att fortsätta äta en fettsnål kost och att undvika alkohol.
 - Nödvändigheten av att alltid bära med sig patientkortet, som ingår i varje paket.

Innehavaren av godkännande för försäljning ska också lägga in ett patientkort i varje läkemedelsförpackning, vars text finns i bilaga III.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET I UNDANTAGSFALL

Då detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14(8) i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
<p>Innehavaren av godkännandet för försäljning ska upprätta ett långsiktigt övervakningsprogram/sjukdomsregister för att samla information om sjukdomens epidemiologi och resultat avseende demografi, säkerhet och effektivitet från patienter som behandlats med Glybera.</p> <p>Registret ska genomföras i enlighet med ett överenskommet protokoll.</p> <p>De patienter som skrivits in i kliniska studier (CT-AMT-010-01, CT-AMT 011-01, CT- AMT 011-02) ska följas upp i LPLD-registret.</p> <p>Alla patienter som behandlas med Glybera ska skrivas in i registret och insamling av systematiska data utföras för att bredda databasen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) avseende effektdata såsom biokemiska markörer som del av normal praxis samt frekvens och svårighetsgrad av pankreatit och 2) avseende säkerhet, däribland immunogenicitet mot Glybera och LPL. 3) Data gällande matdagbok och livskvalitet ska också registreras. <p>Diagnosen LPLD måste bekräftas med genetisk testning. 15 års uppföljning rekommenderas för varje behandlad patient.</p>	<p>Före lansering av läkemedlet i varje land</p> <p>PSUR/årligen förnyad bedömning</p>
<p>Bedömning av postprandial kylomikronmetabolism ska göras hos minst 12 patienter före och 12 månader samt 24 månader efter behandling med Glybera, vilka ska väljas utöver de patienter som ingår i studie CT-AMT.011.02, samt åtta friska personer i den andra studien.</p> <p>Bedömning av immunsvar vid baslinjenivå, 6 månader och 12 månader hos minst 12 nyligen behandlade patienter.</p> <p>Studierna ska genomföras i enlighet med ett överenskommet protokoll.</p> <p>Minst fyra personer ska skrivas in i studierna varje år, med början i juni 2015.</p> <p>Resultaten från studien ska granskas årligen.</p>	<p>31 December 2022</p>
<p>Förnyad utvärdering av immunsvar från alla patienter som är inskrivna i studie CT-AMT-011-01 genom en godkänd analysmetod ska också tillhandahållas.</p> <p>Den analysmetod som ska användas i studien måste överenskommas.</p>	<p>PSUR/årligen förnyad bedömning</p>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONGEN

Blue Box

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Glybera 3×10^{12} genomkopior/ml injektionsvätska, lösning
Alipogentiparvovek

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje injektionsflaska innehåller 1 extraherbar ml lösning som i sin tur innehåller 3×10^{12} genomkopior (gc) av alipogentiparvovek.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Kaliumklorid
Kaliumdivätefosfat
Natriumklorid
Dinatriumfosfat
Sackaros
Vatten för injektioner
Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
Patientspecifik förpackning som innehåller en tillräcklig mängd injektionsflaskor för att dosera varje patient
Vätskeabsorberande ark ingår också.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intramuskulär användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Hållbarhet efter första öppning i sprutorna: 8 timmar (om det finns plats)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara och transportera injektionsflaskan fryst vid -25°C till -15°C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer.

Oanvänt läkemedel måste destrueras enligt lokala regler för genetiskt modifierade organismer.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Nederländerna.

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/791/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ETIKETT FÖR TRANSPARENT FÖRSEGLAT PLASTFODRAL (2 injektionsflaskor)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Glybera 3×10^{12} genomkopior/ml injektionsvätska, lösning
Alipogentiparvovek

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

uniQure biopharma B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Intramuskulär användning

Läs bipacksedeln före användning

Förvaras fryst vid -25 °C till -15 °C .

Denna produkt innehåller genetiskt modifierade organismer.

Förpackningsstorlek 2 injektionsflaskor

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ETIKETT FÖR TRANSPARENT FÖRSEGLAT PLASTFODRAL (3 injektionsflaskor)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Glybera 3×10^{12} genomkopior/ml injektionsvätska, lösning
Alipogentiparvovek

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

uniQure biopharma B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Intramuskulär användning

Läs bipacksedeln före användning.

Förvaras fryst vid -25 °C till 15 °C .

Denna produkt innehåller genetiskt modifierade organismer.

Förpackningsstorlek 3 injektionsflaskor

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Glybera 3×10^{12} genomkopior/ml injektionsvätska, lösning
Alipogentiparvovek
Intramuskulär användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

Förvaras fryst vid -25 °C till -15 °C .

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer.

Patientkort

Information på framsidan:

Glybera
Patientkort

Enskilt lotnummer:
Behandlingsdatum:
Läkarens namn:
Läkarens telefonnummer:
Patientkodnummer:

Läkemedelstillverkare och licensinnehavare:
uniQure biopharma B.V.
Meibergdreef 61
1105 BA Amsterdam
Nederländerna

Information på baksidan:

Information till patienter: Bär alltid med dig detta kort! Visa kortet för hälso- och sjukvårdspersonal (läkare, sjuksköterska) vid besök eller inläggning på sjukhus!

Information till hälso- och sjukvårdspersonal: Innehavaren av detta kort har fått Glybera, en genterapiprodukt för familjär lipoproteinlipasbrist som innehåller genetiskt modifierade organismer. Glybera är endast godkänt för engångsbehandling och får inte ges igen. När du rapporterar eventuella biverkningar ber vi dig ta med dig det enskilda lotnummer som står tryckt på framsidan av detta kort. Innehavaren bör inte donera blod, organ eller vävnad och bör använda barriärpreventivmedel i minst 12 månader efter behandling med Glybera.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Glybera 3×10^{12} genomkopior/ml injektionsvätska, lösning Alipogentiparvovek

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.
- Du har fått ett patientkort av din läkare. Läs det noggrant och följ dess instruktioner.
- Du bör visa kortet för hälso- och sjukvårdspersonal (läkare, sjuksköterska) vid besök eller inläggning på sjukhus. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Glybera är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Glybera
3. Hur du får Glybera
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Glybera ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Glybera är och vad det används för

Glybera innehåller alipogentiparvovek, en genterapiprodukt som verkar genom att tillföra en gen in i kroppen för att korrigera en genetisk brist. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas lipidmodifierande medel.

Glybera används för att behandla en viss ärftlig sjukdom som kallas "lipoproteinlipasbrist (LPLD)".

Lipoproteinlipas (LPL) är en i kroppen naturligt förekommande substans (som kallas enzym) som kontrollerar nivån av vissa fetter i blodet. Vid lipoproteinlipasbrist saknas detta enzym på grund av en genetisk defekt. Personer med detta tillstånd har en ansamling av mycket höga fettnivåer i blodet (hyperkylomikronemi).

Glybera används för att behandla vuxna patienter som har fått diagnosen lipoproteinlipasbrist (LPLD) och som har haft svåra eller multipla pankreatitanfall trots en fettsnål kosthållning. Diagnosen LPLD måste bekräftas med genetisk testning. Glybera kommer endast ges till dig om du uppvisar spårbara nivåer av LPL-protein i blodet.

2. Vad du behöver veta innan du får Glybera

Ta inte emot Glybera

- om du är allergisk mot alipogentiparvovek eller något annat innehållsämne i Glybera (anges i avsnitt 6),
- om ditt immunsystem inte fungerar som det ska,
- om du har en ökad blödningsrisk och/eller en muskelsjukdom,

- om du tar p-piller.

Om något av ovanstående stämmer in på dig, eller om du är osäker på något av ovanstående, bör du tala med din läkare innan du får Glybera.

Varningar och försiktighet

- Det är viktigt att du fullständigt förstår nyttan och riskerna i samband med behandlingen genom att du diskuterar med läkaren.
- Det är viktigt att du talar om för läkaren om du har en aktiv infektion av något slag innan du tar läkemedlen som du får för att försvaga din kropps immunförsvar (immunsuppressiva medel) och innan du får Glybera. Se även avsnitt 3, "Hur du får Glybera".
- Glybera är en generaprodukt. Det innehåller genetiskt modifierade organismer. Efter behandling med Glybera bör du inte donera blod, organ, vävnad eller celler för transplantation för att undvika att sprida celler som innehåller läkemedlet.
- Tala om för din läkare om du har diabetes.
- Du bör fortsätta att följa en fettsnål, alkoholfri kost. Personer som får diagnosen lipoproteinlipasbrist rekommenderas att vara försiktiga med vad de äter, både före och efter behandling med Glybera. De bör begränsa sitt intag av "vanliga kostfetter" och avstå från alkohol.

Andra övervakningstester

Små mängder blod kommer att tas före behandlingen, samt 6 månader och 12 månader efter behandlingen, för att mäta hur din kropps immunsystem (försvarssystem) svarar på behandlingen med Glybera.

Barn och ungdomar

Glybera rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Glybera

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Tala särskilt om för läkaren om du tar något av nedanstående läkemedel **innan** du får Glybera:

- Ett läkemedel som påverkar blodets koagulation, t.ex. acetylsalicylsyra (t.ex. aspirin), en substans som finns i många läkemedel som används för att lindra smärta och sänka febern, liksom läkemedel för att förhindra blodets koagulation, t.ex. antikoagulantia som warfarin och heparin. Dessa läkemedel bör du inte ta veckan före beninjektionerna eller dagen efter det att du fått injektionerna. Om du tar dessa läkemedel innan eller samtidigt som du får Glybera kan du få onödiga blåmärken eller blödningar från injektionsställena.
- P-piller (se avsnitt 2 "Ta inte emot Glybera").

Glybera med alkohol

Personer som får diagnosen lipoproteinlipasbrist rekommenderas att vara försiktiga med vad de äter, både före och efter behandling med Glybera, och bör avstå från alkohol.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Glybera brukar inte rekommenderas under graviditet. Det finns mycket lite information om säkerheten för Glybera hos gravida kvinnor.

- Det är viktigt att du talar om för läkaren om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att bli gravid. Läkaren gör en avvägning mellan nyttan för dig och riskerna för ditt barn om du injiceras med Glybera medan du är gravid.
- Använd lämpligt barriärpreventivmedel såsom kondomer för att undvika graviditet under behandlingen och i minst 12 månader efter behandling. Ta inte p-piller eftersom de kan

förrärra sjukdomen.

- Använd kondomer så att så litet Glybera som möjligt kan överföras till eller från din partner.
- Om du blir gravid medan du behandlas med Glybera ska du tala om detta för läkaren.

Det är inte känt om Glybera passerar över i bröstmjölken. Amning rekommenderas inte under behandling med Glybera.

Manliga patienter måste använda kondom under minst 12 månader efter injektion med Glybera. Användning av kondomer minskar mängden Glybera som kan lämnas kvar i kvinnans kropp.

Körförmåga och användning av maskiner

Yrsel har ofta setts efter administrering av Glybera. Du bör tänka på detta när du kör eller använder maskiner. Tala med läkaren om detta.

Viktig information om några innehållsämnen i Glybera

Glybera innehåller natrium och kalium. Mängden natrium och kalium som du får beror på hur många injektioner du behöver. Läkaren kommer att räkna ut detta baserat på din vikt. Du måste tänka på detta om du står på en saltfattig diet. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per administrering vid 27 till 60 injektionsställen, dvs. är näst intill "kaliumfritt".

3. Hur du får Glybera

Glybera-behandlingen övervakas av en läkare som är specialiserad på att behandla patienter med din sjukdom och du får läkemedlet av en läkare eller sjuksköterska med kvalificerad utbildning och erfarenhet.

Du kommer att få Glybera vid ett enda administreringstillfälle på ett sjukhus. Vid detta tillfälle kommer du att få en serie injektioner (27 till 60 injektioner) i musklerna i lår och underben. Dosen du behöver beror på din vikt och kommer att beräknas av läkaren.

På grund av det stora antalet enskilda injektioner du får under Glybera-behandlingstillfället får du också antingen regional bedövning i ryggmärgen (som bara bedövar dina ben), eller ett mer lokalt bedövningsmedel innan du får Glybera-injektionerna. Läkaren kommer att prata med dig om bedövningen och hur den ges.

När du har fått Glybera kanske du märker att dina ben blivit gulfärgade, vilket kan ske om jod användes för att rengöra (sterilisera) benen innan du fick läkemedlet. Detta bleknar efter en kort tid. Du kommer att behöva stanna kvar på sjukhuset i några timmar eller över natten för att säkerställa att du inte får några biverkningar av läkemedlet eller bedövningen.

Du kommer att få Glybera vid ett enda behandlingstillfälle. Återadministrering av Glybera efter detta första behandlingstillfälle rekommenderas inte.

Det är viktigt att din kropps immunförsvar inte är aktiverat vid tiden för den första Glybera-injektionen. För att undvika detta kommer läkaren även att skriva ut behandling som undertrycker immunsystemet (så kallade immunsuppressiva medel), med början 3 dagar innan dagen för Glybera-injektion och i 12 månader efteråt. Exempel på dessa immunsuppressiva medel är ciklosporin, mykofenolatmofetil. Dessutom kan metylprednisolon komma att administreras en halvtimme före Glybera-injektionerna. Det är viktigt att du tar dessa läkemedel enligt anvisningarna. Sluta inte att ta dem utan att först ha talat med läkaren.

Be läkaren att ge dig mer information om exakt vilket immunsuppressivt läkemedel du kommer att ta.

Om du har fått för stor mängd av Glybera

Eftersom läkemedlet injiceras av en läkare är det osannolikt att du kommer att få för mycket. Om du av misstag får två doser på samma injektionsställe kan detta leda till en mer lokal reaktion, t.ex. blåmärken eller känslighet. Läkaren behandlar detta efter behov.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Glybera orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- smärta i ben(en) (smärta i extremitet),
- förhöjd kroppstemperatur,
- trötthet (utmattning),
- huvudvärk,
- blåmärken i lår- och underbensmuskler till följd av injektionerna. De varar bara en kort tid.
- Ökad blodnivå av muskelenzymet kreatinkinas

Vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 10 personer)

- buksmärta,
- illamående,
- förstoppning,
- frossa,
- feber,
- muskelvärk och ledvärk, smärta och stelhet,
- andningsbesvär, bröstsmärta vid inandning och hjärtklappning som kan orsakas av blockering av lungans huvudblodkärl,
- brännande känsla,
- högt blodtryck,
- en känsla som om insekter kryper på (eller under) huden,
- ansamling av vatten i kroppen,
- nedsatt aptit,
- yrsel,
- hudutslag,
- muskelkramper,
- ostadighetskänsla,
- hårväxt,
- obehag vid injektionsstället, svullnad, utslag och smärta

Biverkningar av immunsuppressiva medel

Förutom Glybera kommer du också att få andra läkemedel som kallas immunsuppressiva medel (se avsnitt 3 "Hur du får Glybera"). Det är viktigt att du frågar läkaren om biverkningarna av dessa andra läkemedel. Läkaren ska ge dig ett exemplar av bipacksedeln (som den här) för de immunsuppressiva medel du kommer att behöva ta. Sluta inte att ta dem utan att först ha talat med läkaren.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Glybera ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Injektionsflaskor måste förvaras frysta vid -25 °C till -15 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Efter att läkemedlet tinats måste det omedelbart användas. Om det inte omedelbart används ska injektionsflaskorna förvaras i kylskåp vid 2 °C till 8 °C och i skydd mot ljus under högst 8 timmar. Om läkemedlet inte förvaras i kylskåp kan det förvaras i sprutor vid högst 25 °C och i skydd mot ljus under högst 8 timmar.

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer och måste kasseras enligt lokala regler för sådana läkemedel.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är alipogentiparvovek.

Varje injektionsflaska med alipogentiparvovek innehåller 1 ml lösning, som i sin tur innehåller 3×10^{12} genomkopior (gc).

Varje patientspecifik förpackning innehåller tillräckligt många injektionsflaskor för att varje patient ska kunna doseras med 1×10^{12} gc/kg kroppsvikt.

Övriga innehållsämnen är dinatriumfosfat, kaliumklorid, kaliumdivätefosfat, natriumklorid, sackaros och vatten för injektioner.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Glybera är en klar till lätt opalescent, färglös injektionsvätska, lösning, levererad i en klar glasinjektionsflaska med en silikoniserad injektionspropp och ”flip off”-förslutning.

Varje förformat transparent förseglat plastfodral innehåller antingen 2 eller 3 enskilda injektionsflaskor med ett vätskeabsorberande ark. Den patientspecifika förpackningen innehåller ett varierande antal fodral baserat på patientens kroppsvikt.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Chiesi SA/NV

Tél/Tel: +32 2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi SA/NV

Tél/Tel: +32 2 788 42 00

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

Danmark
ChiesiPharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

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

France
Chiesi SAS
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland
Chiesi Ltd
Tel: + 44 0161 4885555

Ísland
Chiesi Pharma AB
Sími: + 46 8 753 35 20

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

United Kingdom
Chiesi Ltd
Tel: + 44 0161 4885555

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram om detta läkemedel och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu>.

Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Behandling med Glybera måste ordineras av och administreras under överinseende av en läkare med expertis i att behandla LPLD-patienter och genterapiadministrering, i fullt samråd med patienten. Under administrering av Glybera bör lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas lätt tillgänglig om patienten drabbas av anafylaxi efter administreringen.

Dosering

Den maximala totala dosen av Glybera för administrering är 1×10^{12} gc/kg kroppsvikt.

Glybera är endast godkänt för engångsbehandling. Inga data finns att tillgå om återadministrering av Glybera, därför ska Glybera inte återadministreras.

Glybera administreras som en engångsserie av intramuskulära injektioner i benen. Dosen per injektionsställe är $1,5 \times 10^{12}$ gc, eller 0,5 ml injektionsvätska, lösning. För varje injektionsställe måste en spruta à 1 ml med tydliga volymmarkeringar à 0,5 ml användas. Volym per injektionsställe får inte överstiga 0,5 ml. Sprutor får inte användas mer än en gång.

Behandlingen ska övervakas genom mätning av neutraliserande antikroppar och T-cellssvar mot AAV1 och LPL^{S447X} vid baslinjenivån samt 6 och 12 månader efter behandling.

Glybera ska bara användas när diagnosen LPLD har bekräftats med ett adekvat genetiskt test.

För att beräkna antalet injektionsflaskor fastställs patientens vikt till närmaste hela kg. Patientens vikt divideras därefter med 3, och avrundas uppåt till nästa högre heltal. Detta är antalet injektionsflaskor som måste dispensereras.

För att beräkna antalet injektionsställen och antalet sprutor fastställs patientens vikt till närmaste hela kg. Patientens vikt divideras därefter med 3, och utan att avrunda uppåt multipliceras detta tal med 2 och avrundas uppåt till nästa högre heltal. Detta är det antal injektionsställen och det totala antal sprutor (var och en fylld med 0,5 ml) som krävs för att administrera en volym à 0,5 ml per injektionsställe för patientens behandling.

Exempel på typiska dosscheman baserade på patienters kroppsvikt visas i nedanstående tabell:

Kroppsvikt (kg)	Antal injektionsflaskor (1 ml)	Antal 1 ml-sprutor (var och en fylld med 0,5 ml)	Antal injektionsställen
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

Från tre dagar före och i 12 veckor efter administreringen av Glybera ska en immunsuppressiv behandlingsregim administreras: ciklosporin (3 mg/kg/dag) och mykofenolatmofetil (2 x 1 g/dag) rekommenderas. En halvtimme före Glybera-injektionen ska dessutom en intravenös bolus på 1 mg/kg metylprednisolon ges.

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av Glybera hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Erfarenheten från användning av Glybera till äldre patienter är begränsad. Det behövs ingen dosjustering av Glybera till den äldre populationen.

Dosen av immunsuppressiva medel kan behöva justeras.

Njurinsufficiens eller leverinsufficiens

Erfarenheten från användning av Glybera till patienter med njur- eller leverinsufficiens är begränsad. Det krävs ingen dosjustering av Glybera.

Administreringssätt

Vid intramuskulär injektion får patienten flera injektioner à 0,5 ml (en injektion per spruta) under aseptiska förhållanden såsom användning av jod. Injektionerna fördelas över musklerna i både låren och underbenen.

Spinalanestesi eller regional anestesi rekommenderas före intramuskulär administrering till följd av det stora antal injektioner som krävs. Vid kontraindikation mot ett sådant förfarande rekommenderas istället djup sedering.

Glybera får under inga omständigheter ges intravaskulärt.

För att säkerställa intramuskulär injektion rekommenderas att injektionerna utförs med hjälp av ultraljud eller under elektrofysiologisk vägledning.

Anvisningar för användning, hantering och destruktion

Se lokala riktlinjer för biosäkerhet gällande hantering och destruktion av läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer.

Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med Glybera måste dekontamineras med lämpliga virusdödande desinfektionsmedel som verkar på icke-höljebärande virus (t.ex. hypoklorit och klorinfrigörare) i minst 10 minuter.

Beredning av Glybera för administrering

Efter att mängden Glybera som ska administreras har beräknats (se avsnittet dosering) tas rätt antal injektionsflaskor för engångsbruk ut ur frysen och får tina i rumstemperatur (15 °C till 25 °C) i cirka 30-45 minuter innan sprutorna fylls.

Efter att de tinats ska varje injektionsflaska försiktigt vändas upp och ner två gånger så att

blandningen blir jämn. Besiktiga injektionsflaskornas innehåll avseende partiklar och missfärgning. Den klara till lätt opalescenta och färglösa lösningen måste vara fri från synliga partiklar. Använd endast klara och färglösa lösningar utan synliga partiklar. Om en injektionsflaska visar tecken på skador ska injektionssprutorna inte beredas och injektionsproceduren ska skjutas upp och planeras om på nytt. Innehavaren av godkännande för försäljning ska informeras omedelbart.

Glybera levereras i en patientspecifik förpackning och innehåller därför den exakta mängden injektionsflaskor för varje patient, beräknad efter patientens vikt.

Det beräknade antalet sprutor ska fyllas från de tinade injektionsflaskorna och därefter märkas och placeras i en ljusskyddad behållare som kan transporteras till rummet där patienten ska få de intramuskulära injektionerna.

För att undvika alla injektioner av partiklar från proppen till följd av två uppdragningar måste en enda nål användas för uppdragning ur injektionsflaskan (lämnas kvar i proppen) och en separat nål användas för varje spruta.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning