

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Glybera 3×10^{12} Genomkopien/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Alipogentiparvovec enthält die humane Lipoproteinlipase (LPL)-Genvariante LPL^{S447X} in einem Vektor. Der Vektor umfasst eine Proteinhülle, die vom Adeno-assoziierten Virus Serotyp 1 (AAV1) abgeleitet ist, den Cytomegalievirus (CMV)-Promotor, ein Woodchuck Hepatitis-Virus posttranskriptionales regulatorisches Element und AAV2-abgeleitete endständige invertierte repetitive Sequenzen (inverted terminal repeats (ITR)). Alipogentiparvovec wird in Insektenzellen durch Anwendung rekombinanter Baculovirus-Technik hergestellt.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche Alipogentiparvovec enthält 1 ml extrahierbare Lösung, in der sich 3×10^{12} Genomkopien des Vektors (gc) befinden.

Jede patientenspezifische Packung enthält eine ausreichende Anzahl von Durchstechflaschen, um bei jedem Patienten eine Anwendung von 1×10^{12} LPL^{S447X} gc/kg Körpergewicht zu ermöglichen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 47,5 mg Natrium bei 27 Injektionen pro Anwendung bis 105,6 mg Natrium bei 60 Injektionen pro Anwendung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare bis leicht trübe, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Glybera wird angewendet bei Erwachsenen, bei denen eine familiäre Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind. Die Diagnose LPLD muss durch einen Gentest abgesichert sein. Die Anwendung ist beschränkt auf Patienten mit nachweisbaren Mengen an LPL-Protein (siehe Abschnitt 4.4)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Glybera sollte nur dann angewendet werden, wenn die Diagnose einer LPLD durch einen geeigneten

Gentest gesichert wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Die Therapie mit Glybera darf nur von einem in der Behandlung von Patienten mit LPLD und in der Anwendung von Genterapeutika erfahrenen Arzt verschrieben und unter seiner Aufsicht angewendet werden, und mit vollem Einverständnis des Patienten. Die Anwendung von Glybera ist ärztlich zu überwachen und eine geeignete medizinische Notfallausrüstung muss immer griffbereit zur Verfügung stehen, für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion.

Dosierung

Die Gesamtdosis von Glybera darf 1×10^{12} gc/kg Körpergewicht nicht überschreiten.

Glybera ist nur für eine einmalige Anwendung zugelassen. Es liegen keine Daten zur wiederholten Anwendung von Glybera vor. Daher sollte die Behandlung mit Glybera nicht wiederholt werden.

Glybera wird in einer Sitzung mittels mehrerer intramuskulärer Injektionen in die Beine verabreicht. Die Dosis pro Injektionsstelle beträgt $1,5 \times 10^{12}$ gc oder 0,5 ml Injektionslösung. Pro Injektionsstelle muss eine 1-ml-Spritze mit deutlichen Volumenmarkierungen für 0,5 ml verwendet werden. Pro Injektionsstelle darf ein Volumen von 0,5 ml nicht überschritten werden. Eine Spritze darf nur einmal verwendet werden.

Die Behandlung sollte durch Messung neutralisierender Antikörper und möglicher T-Zell-Reaktivität gegen AAV1 und LPL^{S447X} vor der Anwendung sowie 6 und 12 Monate nach der Behandlung überwacht werden.

Für die Berechnung der Anzahl an Durchstechflaschen muss das Gewicht des Patienten auf das nächste ganze Kilogramm gerundet werden. Das Gewicht des Patienten muss durch 3 dividiert und auf die nächste ganze Zahl aufgerundet werden. Dies ergibt die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen.

Für die Berechnung der Zahl der Injektionsstellen und der Zahl der Spritzen muss das Gewicht des Patienten auf das nächste ganze Kilogramm gerundet werden. Das Gewicht des Patienten muss durch 3 dividiert werden, dann muss diese nicht aufgerundete Zahl mit 2 multipliziert und das Ergebnis auf die nächste ganze Zahl aufgerundet werden. Dies ergibt die Zahl der Injektionsstellen und die Gesamtzahl der für die Behandlung des Patienten benötigten Spritzen (mit jeweils 0,5 ml).

Beispiele für typische Dosierungsschemata auf der Grundlage des Körpergewichts von Patienten sind in untenstehender Tabelle aufgeführt:

Körpergewicht (kg)	Anzahl der Durchstechflaschen (1 ml)	Anzahl der 1-ml-Spritzen (mit jeweils 0,5 ml)	Anzahl der Injektionsstellen
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

Beginnend drei Tage vor und bis 12 Wochen nach der Anwendung von Glybera sollte eine immunsuppressive Behandlung erfolgen: es werden Ciclosporin (3 mg/kg/Tag) und Mycophenolatmofetil (2 x 1 g/Tag) empfohlen. Außerdem sollte eine halbe Stunde vor der Injektion

von Glybera eine intravenöse Gabe von 1 mg/kg Methylprednisolon als Bolus erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glybera bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Menschen

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Glybera bei älteren Menschen sind begrenzt. Dosisanpassungen für Glybera sind bei älteren Menschen nicht erforderlich. Allerdings kann für Immunsuppressiva eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Nieren- und Leberfunktionseinschränkung

Die Erfahrungen in der Anwendung von Glybera bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionseinschränkung sind begrenzt. Es ist keine Dosisanpassung für Glybera erforderlich.

Art der Anwendung

Der Patient erhält mehrere intramuskuläre Injektionen von jeweils 0,5 ml (eine Spritze pro Injektion). Die Injektionen sind auf die Muskeln an verschiedenen Stellen beider Ober- und Unterschenkel zu verteilen unter aseptischen Bedingungen, z.B. durch Verwendung von jodhaltigen Desinfektionsmitteln.

Aufgrund der erforderlichen Anzahl von Injektionen wird eine Spinal- oder Regionalanästhesie vor der intramuskulären Anwendung empfohlen. Bei Kontraindikationen für ein solches Verfahren wird stattdessen eine tiefe Sedierung empfohlen.

Glybera darf unter keinen Umständen intravaskulär gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Um eine sichere intramuskuläre Injektion zu gewährleisten, wird eine Ultraschall- oder elektrophysiologisch gesteuerte Injektion empfohlen.

Für Anweisungen zur Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Glybera.
- Immundefizienz
- Patienten mit erhöhter Blutungsneigung (z.B. bei einer Thrombozytopenie) und Muskelerkrankungen (wie zum Beispiel einer Myositis) dürfen angesichts der erforderlichen großen Anzahl intramuskulärer Injektionen nicht behandelt werden.
- Thrombozytenaggregationshemmer oder sonstige gerinnungshemmende Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig mit den Injektionen von Glybera angewendet werden. Die Anwendung muss spätestens eine Woche vor den Injektionen beendet werden. Die erneute Anwendung darf frühestens einen Tag nach den Injektionen wieder aufgenommen werden.
- Einnahme oraler Kontrazeptiva (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Die für solche Produkte geltenden lokalen Bestimmungen zur biologischen Sicherheit sind zu beachten (siehe Abschnitt 6.6).

Glybera sollte ausschließlich bei Patienten mit einer LPL-Proteinmasse, die mindestens 5 % des Normalwertes entspricht, angewendet werden. Die Bestimmung der LPL-Proteinmasse sollte mittels ELISA oder einer vergleichbaren Methode erfolgen. Dafür muss die in der Blutprobe des Patienten ermittelte LPL-Proteinmasse mit dem Wert einer Kontrollprobe von gesunden Vergleichspersonen verglichen werden.

Diät

Durch die Behandlung mit Glybera werden akute Pankreatitisschübe nicht beseitigt. Den Patienten ist anzuraten, ihre bisherige fettarme Diät beizubehalten und auch weiterhin auf den Konsum von Alkohol zu verzichten.

Diabetiker

Die Datenlage zur Anwendung bei Diabetikern ist begrenzt. Ein Diabetes mellitus findet sich häufig bei Patienten mit schwersten Symptomen einer LPLD. Die Möglichkeit der Behandlung diabetischer Patienten mit LPLD sollte vom Arzt sorgfältig abgewogen werden.

Immunsuppressiva (siehe Abschnitt 5.2)

Unmittelbar vor der Einleitung einer Behandlung mit Immunsuppressiva und vor der Injektion von Glybera muss der Patient auf das Vorliegen einer aktiven Infektionskrankheit jeglicher Art untersucht werden. Sollte eine Infektionskrankheit vorliegen, muss der Beginn der Behandlung verschoben werden, bis der Patient vollständig genesen ist.

Thromboembolische Ereignisse

LPLD geht mit Hyperviskosität/Hyperkoagulabilität des Blutes einher, daher können eine Spinalanästhesie und mehrfache intramuskuläre Injektionen das Risiko (thrombo)embolischer Ereignisse bei und kurz nach der Gabe von Glybera weiter erhöhen. Vor der Anwendung von Glybera wird eine jeweilige Bewertung des Risikoprofils im Einzelfall empfohlen. Zur Prophylaxe sind die geltenden lokalen oder internationalen Leitlinien einzuhalten (siehe dazu auch Abschnitt 4.5).

Zell- und Gewebespenden

Mit Glybera behandelte Patienten dürfen kein Blut und auch keine Organe, Gewebe und Zellen zur Transplantation spenden. Dieser Hinweis ist auch dem Glybera-Patientenpass zu entnehmen.

Serum-Kreatinkinase

Bei den Empfängern von Glybera kann es zu einem Anstieg der Serum-Kreatinkinaseaktivität kommen, der sich etwa 2 Wochen nach Verabreichung zeigt, seinen Höhepunkt nach etwa 8 Wochen erreicht und dann bis zur Woche 26 wieder auf den Ausgangswert absinkt. Bei einem Patienten kam es zu einer Myoglobinurie in Verbindung mit einer erhöhten Serum-Kreatinkinaseaktivität.

In Muskelbiopsien, die bis zu 52 Wochen nach Verabreichung von Glybera entnommen wurden, zeigen sich Lymphozyten- und Makrophageninfiltrate. Die langfristigen Folgen dieser zellulären Infiltration sind nicht bekannt.

Natrium- und Kaliumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 47,5 mg Natrium bei 27 Injektionen pro Anwendung bis 105,6 mg Natrium bei 60 Injektionen pro Anwendung. Dies ist bei Patienten zu berücksichtigen, die sich natriumarm ernähren müssen. Das Produkt enthält weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Anwendung an 27-60 Injektionsstellen, d.h. es ist im Wesentlichen kaliumfrei.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Abgesehen von nicht-klinischen und klinischen Studien mit Mycophenolatmofetil und Ciclosporin wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Thrombozytenaggregationshemmende oder sonstige gerinnungshemmende Arzneimittel dürfen nicht zeitgleich mit der Injektion von Glybera angewendet werden. Vor der Gabe von Glybera sollte eine

Normalisierung der Gerinnungsparameter angestrebt werden. Thrombozytenaggregationshemmende oder sonstige gerinnungshemmende Arzneimittel dürfen spätestens 1 Woche vor den Injektionen in die Beine nicht mehr angewendet werden und frühestens 1 Tag nach den Injektionen erneut gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums ist bei LPLD-Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da dies die zugrundeliegende Erkrankung verschlimmern kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen sind darauf hinzuweisen, in Übereinstimmung mit den Leitlinien für Immunsuppressiva mindestens 12 Monate lang ab Beginn der Therapie (9 Monate nach Beendigung der Anwendung von Immunsuppressiva) eine Barrieremethode zur zuverlässigen Schwangerschaftsverhütung anzuwenden. Daher wird empfohlen, mindestens 12 Monate nach der Anwendung von Glybera eine Barrieremethode zur Schwangerschaftsverhütung anzuwenden.

Die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums ist bei LPLD-Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da dies die zugrundeliegende Erkrankung verschlimmern kann.

Männlichen Patienten, einschließlich vasektomierten Männern, ist anzuraten, mindestens 12 Monate nach der Gabe von Glybera eine Barrieremethode zur Schwangerschaftsverhütung anzuwenden.

Schwangerschaft

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Glybera bei Schwangeren sind sehr begrenzt. Tierexperimentelle Studien haben keine gesundheitsschädlichen Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft oder embryonale/fetale Entwicklung durch Glybera gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Glybera darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Frau überwiegt die möglichen Risiken für das ungeborene Kind.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Glybera in die Muttermilch übergeht. Glybera darf bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirkung von Glybera auf die Fertilität vor. Es wurden keine tierexperimentellen Untersuchungen zur Fertilität bei männlichen und weiblichen Tieren durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Glybera hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von Glybera wurde häufig Benommenheit oder Schwindelgefühl beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, bei denen Benommenheit oder Schwindelgefühl auftritt, ist anzuraten, keinesfalls ein Fahrzeug zu steuern und auch keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung sind Schmerzen im Bein, die bei etwa einem Drittel der Patienten auftreten. Bei einem Patienten wurde 7 Wochen nach der Therapie eine Lungenembolie diagnostiziert. Angesichts der kleinen Patientenpopulation und der kleinen Kohorten, sind die erfassten unerwünschten Reaktionen und schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen als nicht repräsentativ für die Art und Häufigkeit dieser Ereignisse anzusehen.

Tabellarische Auflistung unerwünschter Reaktionen

Die unerwünschten Reaktionen sind untenstehend gemäß MedDRA-Systemorganklasse und nach Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die unerwünschten Reaktionen in absteigender Schwere aufgeführt.

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Brennen, Benommenheit, Schwindelgefühl, Ameisenlaufen, Präsynkope
Gefäßerkrankungen		Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Belastungsdyspnoe, Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Übelkeit, Verstopfung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Abnormes Haarwachstum, palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Schmerzen in einer Extremität	Arthritis, Gliederbeschwerden, Muskelspasmen, Muskelzerrung, muskuloskeletale Steifigkeit, Myalgie, Muskelschmerzen, Nackenschmerzen, Gefühl der Schwere, akute Myositis und chronische Myositis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung, Hyperthermie	Schüttelfrost, Schmerzen an der Injektionsstelle, peripheres Ödem, Fieber
Untersuchungen	Erhöhung der Serum-Kreatinkinaseaktivität	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Prellung	Beschwerden an der Injektionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle

Immunogenität

Trotz der Anwendung von Immunsuppressiva wurde eine Immunreaktion beobachtet.

In klinischen Studien zu Glybera waren bei 18 der 27 Probanden schon vor der Behandlung Antikörper gegen die Proteinhülle des Adeno-assoziierten Virus (AAV) vorhanden. Nach der Anwendung von Glybera waren bei allen Probanden Anti-AAV-Antikörper nachzuweisen (erstmaliges Auftreten bzw. Anstieg präexistierender Antikörper). Die klinische Relevanz dieser Antikörperreaktion ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.2 zur wiederholten Anwendung).

Ein Neutralisationstest wurde nicht durchgeführt.

T-Zell-Reaktionen gegen AAV wurden bei etwa der Hälfte der Probanden nur nach der Therapie beobachtet. Bei keinem der Probanden wurde eine T-Zell-Reaktion gegen LPL festgestellt.

Mit Ausnahme eines Falles mit Fieber (39,9 °C) in Studie CT-AMT-011-01, das sich innerhalb eines Tages normalisierte, traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Glybera oder Immunsuppressiva auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nicht-klinische Untersuchungen mit Dosen, die zehnmal höher als die empfohlene Dosis (1×10^{13} gc/kg) waren, führten zu keinen allgemeinen systemischen unerwünschten Anzeichen oder Symptomen. Für den Fall einer Überdosierung wird eine symptomatische und supportive Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes angeraten.

Falls versehentlich zwei Dosen an derselben Stelle verabreicht werden, kann dies zu einer verstärkten lokalen Reaktion wie Bildung von blauen Flecken und vermehrter Empfindlichkeit führen.

Lokale Schmerzen oder erhöhte Empfindlichkeit können symptomatisch mit lokalen oder systemischen Schmerzmitteln behandelt werden

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: lipidmodifizierende Mittel, sonstige lipidmodifizierende Mittel, ATC-Code: C10AX10.

Wirkmechanismus

Glybera enthält die humane LPL-Genvariante *LPL^{S447X}* in einem Adeno-assoziierten Virus vom Serotyp 1 (AAV1)-Vektor, der auf die Infektion von Muskelzellen abzielt. Glybera wird in einmaliger Serie in die Muskulatur der unteren Extremitäten injiziert, wo es von Myozyten aufgenommen wird. Die Bestandteile des Vektors wurden so gewählt, dass die Expression des *LPL^{S447X}*-Gens und die Produktion des transgenen *LPL^{S447X}* Proteins durch die Expressionsmaschinerie der Myozyten erfolgt, ohne dass der Vektor dabei in der Lage ist, sich selbst zu vermehren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Lipoproteinlipase ist ein wesentliches Schlüssel-Enzym für die Metabolisierung von Lipoproteinen nach der Fettaufnahme mit der Nahrung. In klinischen Studien konnte bei einzelnen Patienten eine vorübergehende Senkung der Triglyzeride für bis zu 12 Wochen beobachtet werden. Zudem erlaubt Glybera die Expression von LPL-Protein im injizierten Muskel, was sich durch eine Verbesserung des postprandialen Chylomikronen (CM)-Metabolismus zeigt, wie bei einer kleinen Untergruppe der Patienten zu beobachten war.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Glybera wurde in drei interventionellen klinischen Studien zu AAV1-LPL^{S447X} bei LPLD-Patienten untersucht.

Zwei dieser klinischen Prüfungen gingen prospektive Beobachtungsstudien zur Bewertung der Nüchterntriglyzeridspiegel sowie Anzeichen und Symptome der LPLD bei Probanden voraus, die eine fettarme Diät halten sollten. Die strenge Einhaltung der fettarmen Ernährung erwies sich als schwierig.

In den klinischen Studien zu Glybera kam eine Standardgenanalyse (Sequenzierung) zur Anwendung. Zur Absicherung der Diagnose sollte ein geeignetes CE-gekennzeichnetes Testverfahren oder eine

vollständige Gensequenzierung angewendet werden.

Klinische Studie CT-AMT-010-01

In einer 12-wöchigen offenen Studie mit Dosisescalation (1×10^{11} gc bis 3×10^{11} gc pro kg Körpergewicht intramuskulär) erhielten 8 LPLD-Patienten AAV1-LPLS447X. Es traten keine arzneimittelbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf und es wurde keine dosislimitierende Toxizität beobachtet. Bei der Hälfte der Probanden wurde eine T-Zell-Reaktion gegen den Vektor beobachtet. Im Vergleich zu vor der Anwendung wurde für alle Patienten eine vorübergehende und variable Senkung der medianen Triglyzeridspiegel dokumentiert.

Klinische Studie CT-AMT-011-01

Ziel dieser offenen Dosisescalationsstudie war die Bewertung des Sicherheitsprofils und der Senkung der Nüchterntriglyzerid (TG)-Spiegel im Plasma 12 Wochen nach der Anwendung von Glybera bei 14 LPLD-Patienten. Während der 12-wöchigen Hauptstudienphase mussten alle Patienten eine fettarme Diät einhalten. Die ersten beiden aufgenommenen Patienten erhielten eine Dosis von 3×10^{11} gc/kg, die nächsten 4 Patienten erhielten eine Dosis von 3×10^{11} gc/kg zusammen mit Immunsuppressiva (orales Cyclosporin und orales Mycophenolatmofetil ab dem Tag nach der Anwendung von Glybera bis Woche 12) und die letzten 8 Patienten erhielten eine Dosis von 1×10^{12} gc/kg zusammen mit Immunsuppressiva. T-Zell-Reaktionen wurden bei etwa der Hälfte der Patienten ohne klinische Folgeerscheinungen beobachtet. Was die Triglyzeridspiegel anbelangt, scheint die 1×10^{12} gc/kg-Dosis optimal zu sein.

Klinische Studie CT-AMT-011-02

Dies ist eine offene Studie zu Alipogentiparvovec in fixer Dosierung von 1×10^{12} gc/ kg Körpergewicht, die in einer einmaligen Serie von intramuskulären Injektionen verabreicht wird. Fünf geeignete Personen wurden in die Studie aufgenommen, wobei alle Personen Alipogentiparvovec erhielten. Die Personen erhielten zudem eine tägliche orale Gabe von 3 mg/kg/Tag Cyclosporin und 2 g/Tag Mycophenolatmofetil, beginnend drei Tage vor der Anwendung von Alipogentiparvovec bis Woche 12. Außerdem erhielten die Personen 30 Minuten vor der Gabe von Alipogentiparvovec eine einmalige intravenöse Bolusinjektion von Methyprednisolon (1 mg/kg Körpergewicht).

Bei einem Patienten wurde 7 Wochen nach der Therapie eine Lungenembolie diagnostiziert.

Bei einigen Patienten wurde eine vorübergehende Senkung der Triglyzeridspiegel bis zu 12 Wochen beobachtet. Danach erreichten die Triglyzeridspiegel wieder die Ausgangswerte. Eine nachweisliche Verbesserung des postprandialen CM-Metabolismus konnte bei 5 von 5 Patienten bis Woche 14 und bei 3 von 3 Patienten, die bis zu 52 Wochen lang nachuntersucht wurden, gezeigt werden.

Alle interventionellen Studien gingen in langfristige Studien zur Nachuntersuchung über. Die Patienten in CT-AMT-010-01 wurden bis zu 5 Jahre ($n=6$) nach der Therapieanwendung nachverfolgt, diejenigen in CT-AMT-011-01 wurden bis zu 5 Jahre ($n=13$), und diejenigen in CT-AMT-011-02 bis zu 1 Jahr ($n=3$) nachverfolgt.

Muskelbiopsien, die ein halbes Jahr nach der Anwendung entnommen wurden, zeigten eine langfristige Expression des LPL-Gens und das Vorliegen von biologisch aktivem LPL-Protein.

Klinische Studie CT-AMT-11-03

Bei der Studie CT-AMT-011-03 handelte es sich um eine kombinierte retrospektive und prospektive Studie an Patienten, die an den Studien CT-AMT-10-01, CT-AMT-11-01 und CT-AMT-11-02 teilgenommen hatten.

In einer Verlaufsuntersuchung von bis zu 3 Jahren im Anschluss an die Behandlung wurde bei den 12 Patienten, bei denen im Verlauf des Lebens multiple Pankreatitisschübe aufgetreten waren, ein abnehmender Trend hinsichtlich Inzidenz und Schwere der Pankreatitiden festgestellt.

Klinische Studie CT-AMT-11-05

Weitere Verlaufsuntersuchungen von Patienten, die an der Studie CT-AMT-11-03 (bis zu einem

Median von 5,8 Jahren nach Verabreichung von Glybera) teilnahmen, zeigten eine Reduzierung von Krankenhausaufenthalten um 1 Tag pro Patient pro Jahr im Vergleich zur gleichen Zeitspanne vor der Verabreichung.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Glybera eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Untergruppen zur Behandlung der Lipoproteinlipasedefizienz gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Glybera wird vermutlich durch endogene Protein- und DNA-katabole Wege abgebaut.

Nicht-klinische Pharmakokinetik

Nach der intramuskulären Anwendung von Glybera bei Mäusen wurde Vektor-DNA vorübergehend im Blutkreislauf nachgewiesen. Acht Tage nach der Anwendung wurden hohe Spiegel von Vektor- DNA-Sequenz im injizierten Muskel nachgewiesen sowie in den ableitenden Lymphknoten. Mit Ausnahme der Injektionsstelle wurde die höchste Vektor-DNA-Kopienzahl in der Leber und im Blut gefunden. Die niedrigste Zahl von Kopien fand sich im Gehirn, in der Lunge, im Herz und in den Muskelgruppen, in die keine Injektion erfolgt ist. In den Gonaden und Reproduktionsorganen wurden niedrige Spiegel von Vektor-DNA-Kopien gefunden. Im zeitlichen Verlauf blieben die residuellen Vektor-DNA-Spiegel im injizierten Muskel und in den inguinalen Lymphknoten hoch, während sie in den anderen Organen kontinuierlich zurückgingen. Die in den Gonaden gefundenen Spiegel von Glybera-Vektor-DNA waren messbar, aber niedriger als in anderen Nicht-Ziel-Organen.

Eine begleitende Behandlung mit Immunsuppressiva hatte bei Mäusen keinen Einfluss auf die Verteilung, weder in niedriger noch in hoher Dosierung. Die Pharmakokinetik war bei anderen getesteten Spezies (Katzen und Kaninchen) sehr ähnlich.

Klinische Pharmakokinetik und Shedding

Die Bewertung des Shedding in den klinischen Studien erfolgte anhand von Speichel-, Urin- und Spermaproben. In der klinischen Prüfung CT-AMT-011-02 wurden auch Stuhlproben genommen. Nach der Gabe von Glybera wurden die höchsten Vektor-DNA-Konzentrationen im Serum festgestellt, mit einer Clearance um ein bis zwei Logarithmen pro Woche.

Im Speichel war Vektor-DNA noch bis zu 12 Wochen nachweisbar, im Urin bis zu 10 Wochen und im Samen bis zu 26 Wochen. Alle bis auf 2 Patienten erhielten Immunsuppressiva über 12 Wochen. Es besteht das theoretische Risiko, dass die gleichzeitige Gabe von Immunsuppressiva eine längere Persistenz von Virus-DNA im Serum zur Folge hat und auch ein längeres Shedding in Speichel, Urin und Samen erfolgt.

Hohe Spiegel von Vektor-DNA wurden noch bis zu 12 Monate nach Gabe in den Ziel-Geweben für Glybera festgestellt, d. h. in den Beinmuskeln, in die die Injektionen erfolgt sind, nicht jedoch in den Muskeln, die keine Injektionen erhalten haben.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen wie z. B. älteren Patienten/Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung etc.

Glybera wird direkt in das Zielorgan, die Skelettmuskulatur, injiziert. Ein Einfluss der Leber- und Nierenfunktion, der Cytochrom- P450-Polymorphismen und des Alterungsprozesses auf die klinische Wirksamkeit oder Sicherheit von Glybera ist nicht zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In allen tierexperimentellen Studien wurde Glybera nach der Injektion ohne auffällige klinische Zeichen gut vertragen. Bei Mäusen wurden lokale zelluläre Infiltrate und Zeichen einer Degeneration und Regeneration ohne Nekrose in der histopathologischen Untersuchung des Muskels festgestellt, in den eine klinische Dosis injiziert worden war. Diese Wirkungen waren dosisabhängig, im zeitlichen Verlauf aber rückläufig. Wie erwartet entwickelten alle Tiere Antikörper gegen die AAV-Proteinhülle.

Nach der Behandlung vier Wochen vor der Paarung wurde bei Mäusen keine Toxizität beim Muttertier, keine fetale Toxizität und keine Entwicklungstoxizität festgestellt. Nach der Behandlung von entweder weiblichen oder männlichen Tieren vor der Paarung konnte keine Vektor-DNA in den Feten nachgewiesen werden.

Es wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt. In Studien zur Toxizität wurde jedoch kein vermehrtes Tumorstadium festgestellt. Obwohl kein vollständig passendes Tiermodell vorliegt, um das tumorigene Potential zu untersuchen, geben die verfügbaren toxikologischen Daten keine Hinweise auf Tumorigenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumchlorid-Dihydrat Wasserfreies Dinatriumphosphat Magnesiumchlorid-Hexahydrat
Kaliumchlorid Kaliumdihydrogenphosphat Natriumchlorid
Sucrose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate für eingefrorene Durchstechflaschen.

Einmal angetaut muss das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn die Durchstechflaschen nach dem Auftauen nicht sofort verwendet werden, können diese im Kühlschrank bei 2°C bis 8°C und vor Licht geschützt über maximal 8 Stunden aufbewahrt werden.

Nach dem Antauen darf das Arzneimittel nicht erneut eingefroren werden.

Wenn das Arzneimittel nicht im Kühlschrank zwischengelagert wird, ist eine lichtgeschützte Aufbewahrung in Spritzen bei einer Temperatur von maximal 25°C über maximal 8 Stunden möglich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflasche tiefgekühlt bei -25°C bis -15°C lagern und transportieren. Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

1 ml Lösung in einer 2 ml-Durchstechflasche (aus Glas) mit einem silikonisierten Chlorobutylgummistopfen und Flip-off-Verschluss.

Jedes vorgeformte, transparente, versiegelte Gehäuse aus Plastik enthält entweder 2 oder 3 einzelne

Durchstechflaschen mit einem Flüssigkeitsabsorber. Im Umkarton ist eine variable Anzahl von Gehäusen in Abhängigkeit von der Zahl der Dosen enthalten, die der jeweilige Patient benötigt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anweisungen für Zubereitung, Handhabung und Entsorgung

Im Hinblick auf die Handhabung und Entsorgung von Arzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen enthalten, sind die lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu beachten.

Arbeitsoberflächen und –materialien, die möglicherweise mit Glybera in Kontakt gekommen sind, müssen mindestens 10 Minuten lang mit geeigneten viruziden Desinfektionsmitteln, die auch gegen Viren ohne Hüllen wirksam sind (wie Hypochlorit und chlorfreisetzende Verbindungen), dekontaminiert werden.

Vorbereitung von Glybera für die Anwendung

Nach Berechnung der benötigten Menge Glybera (siehe Abschnitt 4.2) ist die korrekte Anzahl von Durchstechflaschen zur Einmalanwendung aus dem Tiefkühlgerät zu entnehmen. Diese müssen bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) über circa 30-45 Minuten auftauen, bevor der Inhalt in Spritzen aufgezogen werden kann.

Nach dem Auftauen sollte jede Durchstechflasche vorsichtig zweimal auf den Kopf und zurück gedreht werden, um eine gleichmäßige Durchmischung zu erreichen. Die Durchstechflaschen sollten optisch auf feste Bestandteile und Farbe kontrolliert werden. Die klare bis leicht opaleszente und farblose Lösung muss frei von sichtbaren Partikeln sein. Es dürfen nur klare und farblose Lösungen ohne sichtbare feste Bestandteile zur Anwendung kommen. Wenn eine Durchstechflasche Beschädigungen aufweist, darf der Inhalt nicht mehr verwendet werden. Die Injektion muss dann verschoben und neu anberaumt werden. Der Inhaber der Zulassung ist davon unverzüglich in Kenntnis zu setzen.

Glybera wird in einer patientenspezifischen Packung angeboten und enthält daher die exakte Anzahl der vom jeweiligen Patienten benötigten Durchstechflaschen, die auf der Grundlage des Körpergewichts dieses Patienten berechnet wird.

Der aufgetaute Inhalt der Durchstechflaschen wird in die berechnete Menge Spritzen aufgezogen. Diese sollten etikettiert in einem lichtgeschützten Behältnis platziert werden, das für den Transport zu dem Raum, in dem der Patient die intramuskulären Injektionen erhalten soll, geeignet ist.

Um eine Injektion von Partikeln aus dem Stopfen bei zweimaliger Entnahme zu vermeiden, muss eine Nadel für das Aufziehen aus der Durchstechflasche (die im Stopfen zu belassen ist) und eine separate Nadel für jede Spritze verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/791/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Oktober 2012

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Zulassung muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1. der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Bis vom CHMP anderweitig entschieden, muss der PSUR-Einreichungszyklus des Arzneimittels einem halbjährlichen Zyklus folgen.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist der aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächsten PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Erkenntnisse vorliegen, die Auswirkungen auf die gegenwärtige Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanz-Plan oder Aktivitäten zur Risikominimierung haben können;

- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde;
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Zulassung muss ein Krankheitsregister etablieren, in dem Informationen zur Epidemiologie der Erkrankung und zu den demographischen Daten, der Sicherheit und Wirksamkeit der mit Glybera behandelten Patienten mit familiärer LPLD gesammelt werden. Einzelheiten zur Durchführung des Registers müssen mit den zuständigen nationalen Behörden in jedem Mitgliedstaat abgestimmt werden.

Alle mit Glybera behandelten Patienten sollen in das Register aufgenommen werden. Zudem sollen Patienten, die in einer klinischen Prüfung mit Glybera behandelt wurden, am Ende der Prüfung in das Register aufgenommen werden. Ärzte sollen angehalten werden, auch Patienten mit familiärer LPLD aufzunehmen, die nicht mit Glybera behandelt werden.

Der Inhaber der Zulassung soll die Einzelheiten eines Programms mit beschränktem Zugang mit den zuständigen nationalen Behörden abstimmen und ein solches Programm national implementieren, bevor das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird. Glybera soll nur dann abgegeben werden, wenn die an der Behandlung des Patienten beteiligten Ärzte bzw. das medizinische Fachpersonal das Schulungsmaterial erhalten haben und wenn der verordnende Arzt bestätigt, dass der Patient sein Einverständnis zur Aufnahme in das Register gegeben hat.

Das Schulungsmaterial für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal muss vor der Abgabe mit den zuständigen nationalen Behörden abgestimmt werden und die folgenden Bestandteile beinhalten:

- Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Packungsbeilage (Gebrauchsinformation) und Patientenpass)
- Schulungsmaterial für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal
- Schulungsmaterial für Patienten
- Patiententagebuch

1) Schulungsmaterial für Apotheker/Pharmazeuten, das die folgenden zentralen Inhalte zur Sicherheit beinhalten muss:

- Detaillierte Anweisungen zu Entgegennahme, Lagerung, Zubereitung, Handhabung und Entsorgung von Glybera
- Hinweis zur Sicherstellung, dass die Patienten den der Packung beigelegten Patientenpass erhalten.

2) Schulungsmaterial für Ärzte und anderes medizinisches Fachpersonal, die an der Behandlung der Patienten mit Glybera beteiligt sind. Dieses muss die folgenden zentralen Inhalte zur Sicherheit enthalten:

- Hinweise zur sicheren Handhabung, Anwendung und Entsorgung von Glybera;
- Hinweise zur Auswahl geeigneter Patienten für die Behandlung mit Glybera einschließlich:
 - der Notwendigkeit von Gentests, die vor der Einleitung der Behandlung durchzuführen sind, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die für die Behandlung in Frage kommen;
 - dem Hinweis, dass Patienten zum Zeitpunkt der Injektion keine Thrombozytenaggregationshemmer oder sonstige gerinnungshemmende Arzneimittel erhalten dürfen;
 - der Notwendigkeit des Ausschlusses einer Infektion vor Beginn der immunsupprimierenden Behandlung;
 - der Notwendigkeit der Aufnahme aller Patienten in ein langfristiges Überwachungsprogramm;
- Hinweise zur Notwendigkeit einer Regional- oder Spinalanästhesie;
- Hinweise zur Notwendigkeit der Anwendung von Immunsuppressiva vor und nach der Behandlung;
- Hinweise zur Notwendigkeit der Bestimmung der Immunreaktion vor Beginn der Behandlung

- sowie 6 und 12 Monate danach;
 - Hinweise zur Prävention von Risiken im Zusammenhang mit intramuskulären Injektionen von Glybera, einschließlich der Notwendigkeit von Injektionen, die unter Ultraschall- oder elektrophysiologischer Kontrolle durchzuführen sind;
 - Ausführliche Anweisungen zur Dosierung und Zahl der Injektionen sowie zu den Injektionsorten;
 - Hinweise zur Nachsorge des Patienten einschließlich der Fieberkontrolle;
 - Informationen zur Anwendung von Glybera und zur Schwangerschaftsverhütung;
 - Die Notwendigkeit der Ausgabe des Schulungsmaterials an Patienten und Einholung deren Einverständnisses zur Aufnahme in das Register vor der Behandlung;
 - Die Notwendigkeit der Aufklärung der Patienten über:
 - die Notwendigkeit und Dauer der Anwendung einer Barrieremethode zur Schwangerschaftsverhütung;
 - das Verbot der Organ-, Blut- oder Zellspende;
 - die Notwendigkeit zur Fortsetzung einer fettarmen Ernährung und Alkoholabstinenz;
 - die Notwendigkeit des ständigen Mitführens des Patientenpasses, der jeder Packung beiliegt;
 - die Führung eines Patiententagebuches.
 - Einzelheiten zum Krankheitsregister:
 - dass die Aufnahme für mit Glybera behandelte Patienten zwingend notwendig ist;
 - dass in einer klinischen Prüfung mit Glybera behandelte Patienten am Ende der Prüfung in das Register aufgenommen werden sollen;
 - dass, soweit möglich, Patienten mit familiärer LPLD, die nicht mit Glybera behandelt werden, aufgenommen werden sollen;
 - dass vor der Behandlung das Einverständnis des Patienten nach erfolgter Aufklärung einzuholen ist;
 - wie die Aufnahme der Patienten – auch der nicht mit Glybera behandelten Patienten - erfolgen soll.
- 3) Schulungsmaterial für mit Glybera behandelte Patienten, das die folgenden zentralen Inhalte zur Sicherheit beinhalten muss:
- Informationen zum Behandlungsverfahren mit Glybera
 - Informationen über die Zeichen und Symptome, auf die nach der Behandlung zu achten ist.
Dazu gehören:
 - Informationen zu den Zeichen und Symptomen einer verminderten/fehlenden Wirksamkeit;
 - Das Führen eines Patiententagebuches und Angaben dazu, was darin zu vermerken ist;
 - Informationen über die Notwendigkeit einer langfristigen Nachbeobachtung von mit Glybera behandelten Patienten, wozu auch das Register gehört;
 - Informationen zur Notwendigkeit einer Schwangerschaftsverhütung;
 - Eine Empfehlung zur Notwendigkeit und Dauer der Anwendung einer Barrieremethode zur Schwangerschaftsverhütung;
 - Den Hinweis, dass mit Glybera behandelte Patienten keine Organe, kein Blut und auch keine Zellen spenden dürfen;
 - Eine Empfehlung über die Notwendigkeit zur Fortsetzung einer fettarmen Ernährung und Alkoholabstinenz;
 - Den Hinweis über die Notwendigkeit des ständigen Mitführens des Patientenpasses, der jeder Packung beiliegt.

Der Inhaber der Zulassung muss jeder Arzneimittelpackung einen Patientenpass beifügen. Der Wortlaut des Patientenpasses ist in Anhang III aufgeführt.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter “Außergewöhnlichen Umständen” ist und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens, die folgenden Maßnahmen durchführen:

Beschreibung	Fällig am
<p>Der Inhaber der Zulassung muss ein langfristiges Überwachungsprogramm/Krankheitsregister etablieren, um Information über die Epidemiologie der Erkrankung und die demographischen Daten sowie die Behandlungsergebnisse im Hinblick auf die Sicherheit und Wirksamkeit bei mit Glybera behandelten Patienten zu sammeln.</p> <p>Das Register ist nach einem abgestimmten und genehmigten Protokoll zu führen.</p> <p>Die in klinische Studien (CT-AMT-010-01, CT-AMT 011-01, CT-AMT 011-02) aufgenommenen Patienten sollen in dem LPLD-Register nachbeobachtet werden.</p> <p>Alle mit Glybera behandelten Patienten sollen in das Register aufgenommen werden, und es ist eine systematische Datenerhebung zur Erweiterung der Datenbank vorzunehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zu Wirksamkeitsparametern wie biochemischen Markern im Rahmen der üblichen Praxis und zu Häufigkeit und Schwere von Pankreatitiden ;; 2) zur Sicherheit, einschließlich Immunogenität gegen Glybera und LPL. 3) Zudem ist ein Ernährungstagebuch zu führen und es sind Daten zur Lebensqualität zu erheben. <p>Die Diagnose einer LPLD muss durch Gentests gesichert werden. Für jeden behandelten Patienten wird eine Nachbeobachtung über 15 Jahre empfohlen.</p>	<p>Vor der Markteinführung des Arzneimittels in jedem Land</p> <p>PSUR/ jährliche Neubewertung</p>
<p>Bewertung des postprandialen Chylomikronenmetabolismus vor und 12 und 24 Monate nach der Behandlung mit Glybera bei mindestens 12 Patienten, die zusätzlich zu den in Studie CT-AMT.011.02 aufgenommenen Patienten auszuwählen sind, und bei acht gesunden Probanden in der zweiten Studie.</p> <p>Bewertung der Immunreaktion vor der Behandlung sowie 6 und 12 Monate danach bei mindestens 12 neu behandelten Patienten.</p> <p>Die Studien sind nach einem abgestimmten und genehmigten Protokoll durchzuführen.</p> <p>In die Studien die im Juni 2015 beginnen werden, sollen pro Jahr mindestens 4 Probanden aufgenommen werden.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie sind jährlich zu analysieren.</p> <p>Ebenfalls einzureichen ist eine wiederholte Bewertung der Immunreaktionen aller in die Studie CT-AMT-011-01 aufgenommenen Patienten unter Verwendung einer validierten Testmethode.</p> <p>Der in der Studie zu verwendende Test muss abgestimmt werden.</p>	<p>Dezember 2018 Juli 2017 für die Studie an gesunden Probanden</p> <p>PSUR/ jährliche Neubewertung</p>

- **VERPFLICHTUNG ZUR DURCHFÜHRUNG VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens, die folgenden Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Zur Verbesserung des viralen Sicherheitsprofils des Arzneimittels ist ein zusätzlicher Schritt im Herstellungsverfahren zu entwickeln und zu validieren, um sicherzustellen, dass das Verfahren zumindest in der Lage ist, die maximale Baculoviruslast, die bei der Herstellung verwendet wird, zu inaktivieren oder zu entfernen. Idealerweise sollte die Inaktivierungs- oder Entfernungskapazität dieses zusätzlichen Schritts größer als die maximale Baculoviruslast sein.	31.07.2015

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

Blauer Kasten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Glybera 3 x 10¹² Genomkopien/ml Injektionslösung
Alipogentiparvovec

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 1 ml extrahierbare Lösung, in der 3 x 10¹² Genomkopien (gc) Alipogentiparvovec enthalten sind.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Calciumchlorid
Magnesiumchlorid
Kaliumchlorid
Kaliumdihydrogenphosphat
Natriumchlorid
Wasserfreies Dinatriumphosphat
Sucrose
Wasser für Injektionszwecke
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
Patienten-spezifische Packung mit einer ausreichenden Anzahl von Durchstechflaschen für den Patienten.
Die Packung enthält zudem ein flüssigkeitsaufsaugendes Blatt

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intramuskulären Anwendung. Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Haltbarkeit in den Spritzen nach dem Aufziehen: 8 Stunden (falls der Platz ausreicht)

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Durchstechflasche tiefgekühlt bei -25°C bis -15°C aufbewahren und transportieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen.

Nicht verbrauchtes Arzneimittel muss in Übereinstimmung mit den lokal geltenden Bestimmungen für den Umgang mit genetisch veränderten Organismen entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/791/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

ETIKETTIERUNG DER TRANSPARENTEN TIEFZIEHFOLIE (Packung mit 2 Durchstechflaschen)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Glybera 3×10^{12} Genomkopien/ml Injektionslösung
Alipogentiparvovec

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

uniQure biopharma B.V.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Intramuskuläre Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

Tiefgekühlt bei -25 °C bis -15 °C lagern.

Dieses Produkt enthält genetisch veränderte Organismen.

Packungsgröße: 2 Durchstechflaschen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

ETIKETTIERUNG DER TRANSPARENTEN TIEFZIEHFOLIE (Packung mit 3 Durchstechflaschen)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Glybera 3×10^{12} Genomkopien/ml Injektionslösung
Alipogentiparvovec

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

uniQure biopharma B.V.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Intramuskuläre Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

Tiefgekühlt bei -25 °C bis -15 °C lagern.

Dieses Produkt enthält genetisch veränderte Organismen.

Packungsgröße: 3 Durchstechflaschen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Glybera 3×10^{12} Genomkopien/ml Injektionslösung
Alipogentiparvovec
Intramuskuläre Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

Tiefgekühlt bei -25 °C bis -15 °C lagern.

Dieses Produkt enthält GVO.

Patientenpass

Angaben auf der Vorderseite:

Glybera
Patientenpass

Individuelle Chargenbezeichnung: Datum der Behandlung:

Name des Arztes:

Telefonnummer des Arztes: Patienten-Code-Nr.:

Hersteller des Arzneimittels und Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen:

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61

1105 BA Amsterdam

Niederlande

Angaben auf der Rückseite:

Information für Patienten: Tragen Sie diesen Patientenpass immer bei sich! Zeigen Sie ihn dem Arzt oder medizinischen Fachpersonal vor, wenn Sie sich in medizinische Behandlung begeben oder stationär aufgenommen werden!

Information für Ärzte und medizinisches Fachpersonal: Der Inhaber dieses Patientenpasses hat Glybera erhalten, ein gentherapeutisches Arzneimittel zur Behandlung des familiären Lipoproteinlipasemangels, das genetisch veränderte Organismen enthält. Glybera ist nur für die einmalige Behandlung zugelassen und darf nicht wiederholt angewendet werden. Für die Meldung möglicher Nebenwirkungen geben Sie bitte die individuelle Chargenbezeichnung an, die auf der Vorderseite dieses Patientenpasses eingetragen ist. Der Inhaber dieses Patientenpasses darf kein Blut, keine Organe und kein Gewebe spenden und sollte nach der Behandlung mit Glybera mindestens 12 Monate lang eine Barrieremethode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Glybera 3 x 10¹² Genomkopien/ml Injektionslösung Alipogentiparvovec

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.
- Sie haben von Ihrem Arzt einen Patientenpass erhalten. Lesen Sie diesen sorgfältig durch und befolgen Sie die geltenden Anweisungen.
- Zeigen Sie diesen Pass dem Arzt oder medizinischen Fachpersonal vor, wenn Sie sich in medizinische Behandlung begeben oder stationär aufgenommen werden. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Glybera und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Glybera beachten?
3. Wie ist Glybera anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Glybera aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Glybera und wofür wird es angewendet?

Glybera enthält Alipogentiparvovec, ein Gentherapieprodukt und führt dazu, dass ein Gen in den Körper eingeschleust wird, um einen genetisch bedingten Mangel zu korrigieren. Es gehört zu einer Gruppe von Medikamenten, die als lipidmodifizierende Mittel bezeichnet werden.

Glybera wird zur Behandlung einer speziellen erblichen Erkrankung angewendet, die unter dem Namen Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) bekannt ist.

Die Lipoproteinlipase (LPL) ist eine natürlicherweise im Körper vorkommende Substanz (ein Enzym), welche die Konzentrationen bestimmter Fette im Blut kontrolliert. Beim Lipoproteinlipasemangel kann dieses Enzym aufgrund eines defekten Gens nicht gebildet werden. Bei Menschen mit dieser Erkrankung kommt es zu sehr hohen Fettspiegeln im Blut (Hyperchylomikronämie).

Glybera wird bei erwachsenen Patienten, bei denen ein Lipoproteinlipasemangel (LPLD) diagnostiziert wurde, angewendet, die trotz fettarmer Ernährung an schweren oder wiederholten Pankreatitis-Schüben (Entzündung der Bauchspeicheldrüse) leiden. Die Diagnose einer LPLD muss durch einen Gentest gesichert werden. Sie erhalten Glybera nur dann, wenn in Ihrem Blut LPL-Protein nachweisbar ist.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Glybera beachten?

Glybera darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Alipogentiparvovec oder einen der in Abschnitt 6 genannten

- sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Ihr Immunsystem nicht richtig arbeitet,
- wenn Sie ein erhöhtes Blutungsrisiko und/oder eine Muskelerkrankung haben,
- wenn Sie ein orales Schwangerschaftsverhütungsmittel („Pille“) einnehmen.

Falls ein oder mehrere der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutreffen oder wenn Sie sich nicht ganz sicher sind, klären Sie dies mit Ihrem Arzt ab, bevor bei Ihnen Glybera angewendet wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Es ist wichtig, dass Sie nach dem Gespräch mit Ihrem Arzt die möglichen Vorteile und Risiken im Zusammenhang mit der Behandlung vollständig verstanden haben;
- Vor der Behandlung mit Glybera und vor der Einnahme von Medikamenten, die Sie zur Unterdrückung Ihrer Immunabwehr erhalten (Immunsuppressiva), ist es wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie an einer aktiven Infektion jeglicher Art leiden. Siehe dazu auch Abschnitt 3, „Wie ist Glybera anzuwenden?“;
- Glybera ist ein gentherapeutisches Arzneimittel. Es enthält genetisch veränderte Organismen. Nach der Behandlung mit Glybera dürfen Sie kein Blut spenden und auch keine Organe, Gewebe oder Zellen zur Transplantation spenden, um die Weitergabe von Zellen zu vermeiden, die das für Sie bestimmte Arzneimittel enthalten;
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an Diabetes („Zuckerkrankheit“) leiden;
- Ihre übliche fettreduzierte Diät und den Verzicht auf Alkohol müssen Sie beibehalten. Personen, bei denen ein Lipoproteinlipasemangel diagnostiziert wurde, müssen besonders auf Ihre Ernährung achten, sowohl vor als auch nach der Behandlung mit Glybera. Die Aufnahme von „normalen Nahrungsfetten“ sollte so gering wie möglich gehalten und auf Alkoholkonsum sollte ganz verzichtet werden.

Weitere Kontrolluntersuchungen

Vor der Behandlung, 6 Monate und 12 Monate nach der Behandlung werden Ihnen kleine Mengen Blut abgenommen, um zu ermitteln, wie das Immun(abwehr)-System Ihres Körpers auf die Behandlung mit Glybera reagiert.

Kinder und Jugendliche

Glybera wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Anwendung von Glybera zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden oder kürzlich angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere dann, wenn Sie die folgenden Arzneimittel anwenden, und zwar **bevor** Sie Glybera erhalten:

- Die Blutgerinnung beeinflussende Arzneimittel wie z.B. Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin), eine Substanz, die in vielen Arzneimitteln zur Schmerzstillung und Fiebersenkung und auch in Arzneimitteln zur Gerinnungshemmung zur Anwendung kommt, ebenso wie Blutgerinnungshemmer wie Warfarin (Marcumar) und Heparin. Diese Arzneimittel müssen spätestens eine Woche vor den Injektionen in die Beine abgesetzt werden und dürfen frühestens einen Tag nach den Injektionen erneut eingenommen/angewendet werden. Die Einnahme/Anwendung dieser Arzneimittel vor oder parallel zu der Behandlung mit Glybera kann zu einer unnötigen Bildung blauer Flecken oder Blutungen an den Injektionsstellen führen.
- Orale Schwangerschaftsverhütungsmittel („Pille“) (siehe Abschnitt 2 unter „Glybera darf nicht angewendet werden,“)

Anwendung von Glybera zusammen mit Alkohol

Patienten, bei denen ein Lipoproteinlipasemangel diagnostiziert wurde, ist anzuraten, sowohl vor als auch nach der Anwendung von Glybera sorgfältig auf Ihre Ernährung zu achten und keinen Alkohol zu trinken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Die Anwendung von Glybera während der Schwangerschaft wird in der Regel nicht empfohlen. Die Daten zur Sicherheit in der Anwendung von Glybera bei Schwangeren sind sehr begrenzt.

- Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie schwanger sind, glauben schwanger zu sein, oder planen schwanger zu werden. Ihr Arzt wird dann den Nutzen, der für Sie durch eine Behandlung mit Glybera während der Schwangerschaft zu erwarten ist, gegen das Risiko für Ihr ungeborenes Kind abwägen.
- Verwenden Sie mindestens 12 Monate über die Behandlung hinaus eine geeignete mechanische Verhütungsmethode wie Kondome, um zu vermeiden, dass Sie während der Behandlung mit Glybera schwanger werden. Nehmen Sie keine oralen Verhütungsmittel („Pille“) ein, da diese möglicherweise zu einer Verschlimmerung Ihrer Erkrankung führen können. Verwenden Sie Kondome, um Ihren Partner/Ihre Partnerin so wenig wie möglich in Kontakt mit Glybera zu bringen.
- Wenn Sie nach der Behandlung mit Glybera schwanger werden (bis 12 Monate danach), müssen Sie Ihren Arzt informieren.

Es ist nicht bekannt, ob Glybera in die Muttermilch übergeht. Daher sollte nach der Behandlung mit Glybera nicht gestillt werden.

Männliche Patienten müssen nach der Injektion von Glybera mindestens 12 Monate Kondome benutzen, um das Risiko einer Übertragung von Glybera auf den Sexualpartner zu reduzieren.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Anwendung von Glybera wurde häufig Benommenheit oder Schwindel beobachtet. Dies sollten Sie berücksichtigen, wenn Sie beabsichtigen, ein Fahrzeug zu steuern oder Maschinen zu bedienen. Besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Glybera

Glybera enthält Natrium und Kalium. Welche Mengen Natrium und Kalium Sie erhalten, hängt von der Zahl der Injektionen ab, die Sie benötigen. Ihr Arzt wird dies in Abhängigkeit von Ihrem Körpergewicht berechnen.

Dies ist zu berücksichtigen, wenn Sie eine salzarme Diät einhalten müssen.

Dieses Arzneimittel enthält Kalium in einer Konzentration von weniger als 1 mmol (39 mg) pro Anwendung an 27- 60 Injektionsstellen, ist also im Wesentlichen kaliumfrei.

3. Wie ist Glybera anzuwenden?

Die Therapie mit Glybera wird von einem Arzt beaufsichtigt, der auf die Behandlung von Patienten mit Ihrer Erkrankung spezialisiert ist. Die Injektionen erhalten Sie von einem entsprechend qualifizierten und erfahrenen Arzt.

Glybera erhalten Sie im Rahmen einer einmaligen Sitzung in der Klinik. Bei dieser Sitzung erhalten Sie eine Reihe von Injektionen (27 bis 60 Injektionen) in die Muskeln beider Ober- und Unterschenkel. Die Dosis, die Sie benötigen, hängt von Ihrem Gewicht ab und wird von Ihrem Arzt berechnet.

Aufgrund der großen Anzahl von Injektionen, die Sie zur Verabreichung der Glybera-Therapie erhalten, wird Ihnen entweder ein regionales Betäubungsmittel in die Wirbelsäule gespritzt (das nur Ihre Beine betäubt) oder Sie erhalten eine örtliche Betäubung, bevor Sie die Glybera-Injektionen erhalten. Ihr Arzt wird Ihnen die Betäubungsmittel erklären und wie diese verabreicht werden.

Nachdem Sie Glybera erhalten haben, kann es sein, dass Ihre Beine gelblich erscheinen. Dies kann dann der Fall sein, wenn Jod verwendet wurde, um Ihre Beine vor den Injektionen zu säubern (keimfrei zu

machen), und verschwindet nach kurzer Zeit wieder. Sie müssen ein paar Stunden oder auch über Nacht in der Klinik bleiben, um Sie auf das Auftreten von Nebenwirkungen durch das Arzneimittel oder Betäubungsmittel überwachen zu können.

Glybera sollte Ihnen nur einmalig verabreicht werden. Eine erneute Anwendung von Glybera nach dieser erstmaligen Behandlung wird nicht empfohlen.

Es ist wichtig, dass Ihr körpereigenes Immun(abwehr)-System zum Zeitpunkt der ersten Gabe von Glybera nicht aktiviert ist. Um dies zu vermeiden, wird Ihnen Ihr Arzt auch noch eine Behandlung verordnen, die das Immunsystem unterdrückt (sogenannte Immunsuppressiva). Diese Immunsuppression muss 3 Tage vor der geplanten Injektion von Glybera beginnen und danach 12 Wochen lang fortgesetzt werden. Beispiele für Immunsuppressiva sind Ciclosporin und Mycophenolatmofetil. Zudem kann Methylprednisolon eine halbe Stunde vor der Anwendung von Glybera gegeben werden. Es ist wichtig, dass Sie diese Arzneimittel genau nach Anweisung einnehmen. Sie dürfen die Einnahme nicht eigenmächtig beenden, ohne vorher Rücksprache mit Ihrem Arzt zu nehmen.

Bitte fragen Sie Ihren Arzt, welches Immunsuppressivum Sie genau erhalten. Er wird Ihnen dazu detaillierte Auskünfte geben können.

Wenn Sie eine größere Menge von Glybera erhalten haben, als Sie sollten

Da Ihnen dieses Arzneimittel von einem Arzt verabreicht wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie eine zu große Menge erhalten. Falls Sie dennoch versehentlich zwei Dosen in eine Injektionsstelle erhalten sollten, kann dies zu einer verstärkten lokalen Reaktion wie blauen Flecken und Empfindlichkeit führen. Ihr Arzt wird dann entsprechende Maßnahmen zur Behandlung ergreifen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig (mehr als 1 von 10 Patienten können betroffen sein)

- Schmerzen im Bein/in den Beinen (Schmerzen in der Extremität)
- Erhöhte Körpertemperatur
- Müdigkeit (Erschöpfung)
- Kopfschmerzen
- Blaue Flecken an Ober- und Unterschenkeln infolge der Injektionen, die nur eine kurze Zeit anhalten
- Erhöhter Blutspiegel des Muskelenzyms Kreatinkinase

Häufig (bis zu 1 von 10 Patienten können betroffen sein)

- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Verstopfung
- Schüttelfrost
- Fieber
- Muskelschmerzen und Gelenkschmerzen, Schmerzen und Steifigkeit
- Schwierigkeiten beim Atmen, Schmerzen in der Brust beim Einatmen und Herzklopfen, die durch eine Blockade der Lungenhauptschlagader bedingt sein können
- Brennen
- Bluthochdruck
- Kribbeln vergleichbar mit "Ameisenlaufen"

- Wassereinlagerung
- Verminderter Appetit
- Schwindel
- Hautausschlag
- Muskelkrämpfe
- Benommenheit
- Haarwachstum
- Beschwerden an der Injektionsstelle, Schwellung, Hautausschlag und Schmerzen

Durch Immunsuppressiva hervorgerufene Nebenwirkungen

Zusätzlich zu der Gabe von Glybera erhalten Sie noch andere Arzneimittel, die als Immunsuppressiva bezeichnet werden (siehe Abschnitt 3, „Wie wird Glybera angewendet?“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt nach den Nebenwirkungen dieser Immunsuppressiva fragen. Von Ihrem Arzt sollten Sie ein Exemplar der Patienteninformation (wie das vorliegende Exemplar) zu den Immunsuppressiva erhalten, die Sie einnehmen müssen. Die Einnahme dieser Immunsuppressiva dürfen Sie nicht eigenmächtig beenden, ohne vorher Rücksprache mit ihrem Arzt gehalten zu haben.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Glybera aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Die Durchstechflaschen müssen tiefgekühlt bei -25°C bis -15°C gelagert und transportiert werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Einmal angetaut müssen die Durchstechflaschen unverzüglich verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet werden, sollten sie im Kühlschrank bei 2°C bis 8°C und vor Licht geschützt über maximal 8 Stunden zwischengelagert werden.

Wenn keine Zwischenlagerung im Kühlschrank möglich ist, kann das Arzneimittel auf Spritzen aufgezogen und lichtgeschützt bei maximal 25°C höchstens 8 Stunden zwischengelagert werden. Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte Organismen und muss entsprechend den lokal gültigen Bestimmungen für solche Arzneimittel entsorgt werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Glybera enthält

- Der Wirkstoff ist Alipogentiparvovec.

Jede Durchstechflasche mit Alipogentiparvovec enthält 1 ml Lösung, in der 3×10^{12} Genomkopien (gc) enthalten sind.

Jede patientenspezifische Packung enthält eine ausreichende Menge an Durchstechflaschen, um bei jedem Patienten eine Anwendung von 1×10^{12} gc/kg Körpergewicht zu ermöglichen.

Die sonstigen Bestandteile sind: Calciumchlorid, wasserfreies Dinatriumphosphat, Magnesiumchlorid,

Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Sucrose und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Glybera aussieht und Inhalt der Packung

Glybera ist eine klare bis leicht trübe, farblose Injektionslösung, die in einer Durchstechflasche aus klarem Glas mit einem silikonisierten Gummistopfen und Flip-off-Versiegelung abgefüllt ist. Jedes vorgeformte, transparente, versiegelte Plastikgehäuse enthält entweder 2 oder 3 einzelne Durchstechflaschen mit einem flüssigkeitsabsorbierenden Vlies. Die patientenspezifische Packung enthält eine variable Zahl von Gehäusen in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Chiesi SA/NV
Tél/Tel: +32 2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi SA/NV
Tél/Tel: +32 2 788 42 00

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

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

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

España

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

Polska

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

France

Chiesi S.A.
Tél: + 33 1 47688899

Portugal

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

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Ltd
Tel: + 44 0161 4885555

Ísland

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

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

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 Farmaceutici S.p.A.
Puh/Tel: + 39 0521 2791

Sverige

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

United Kingdom

Chiesi Ltd
Tel: + 44 0161 4885555

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter "Außergewöhnlichen Umständen" zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.
Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Die Therapie mit Glybera darf nur von einem in der Behandlung von Patienten mit LPLD und in der Anwendung von Gentherapeutika erfahrenen Arzt verschrieben und unter seiner Aufsicht angewendet werden und mit vollem Einverständnis des Patienten. Die Anwendung von Glybera ist ärztlich zu überwachen und eine geeignete medizinische Notfallausrüstung muss immer griffbereit zur Verfügung stehen, für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion.

Dosierung

Die Gesamtdosis von Glybera darf 1 x 10¹² gc/kg Körpergewicht nicht überschreiten.

Glybera ist nur für die Einmalanwendung zugelassen. Es liegen keine Daten zur wiederholten Anwendung von Glybera vor. Daher sollte keine nochmalige Anwendung von Glybera erfolgen.

Glybera wird in einer Sitzung mittels mehrerer intramuskulärer Injektionen in die Beine verabreicht. Die Dosis pro Injektionsstelle beträgt $1,5 \times 10^{12}$ gc oder 0,5 ml Injektionslösung. Pro Injektionsstelle muss eine 1-ml-Spritze mit deutlichen Volumenmarkierungen für 0,5 ml verwendet werden. Pro Injektionsstelle darf ein Volumen von 0,5 ml nicht überschritten werden. Eine Spritze darf nur einmal verwendet werden.

Die Behandlung sollte durch eine Bestimmung von neutralisierenden Antikörper und einer T-Zell-Reaktion gegen AAV1 und LPL^{S447X} vor Beginn der Behandlung sowie 6 und 12 Monate nach der Behandlung überwacht werden.

Glybera sollte nur dann angewendet werden, wenn die Diagnose einer LPLD durch einen geeigneten Gentest gesichert wurde.

Für die Berechnung der Anzahl an Durchstechflaschen muss das Gewicht des Patienten auf das nächste ganze Kilogramm gerundet werden. Das Gewicht des Patienten muss durch 3 dividiert werden und auf die nächste ganze Zahl aufgerundet werden. Dies ergibt die Zahl der benötigten Durchstechflaschen.

Für die Berechnung der Anzahl der Injektionsstellen und der Zahl der Spritzen muss das Gewicht des Patienten auf das nächste ganze Kilogramm gerundet werden. Das Gewicht des Patienten muss durch 3 dividiert werden, dann muss diese nicht aufgerundete Zahl mit 2 multipliziert und das Ergebnis auf die nächste ganze Zahl aufgerundet werden. Dies ergibt die Zahl der Injektionsstellen und die Gesamtzahl der Spritzen (mit jeweils 0,5 ml), die für die Behandlung des Patienten mit 0,5 ml pro Injektionsstelle benötigt werden.

Beispiele für typische Dosierungsschemata auf der Grundlage des Körpergewichts von Patienten sind in untenstehender Tabelle aufgeführt:

Körpergewicht (kg)	Anzahl der Durchstechflaschen (1 ml)	Anzahl der 1-ml-Spritzen (mit jeweils 0,5 ml)	Anzahl der Injektionsstellen
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

Beginnend drei Tage vor und bis 12 Wochen nach der Anwendung von Glybera sollte eine immunsuppressive Therapie verabreicht werden: empfohlen werden Cyclosporin (3 mg/kg/Tag) und Mycophenolatmofetil (2 x 1 g/Tag).

Außerdem sollte eine halbe Stunde vor der Injektion von Glybera eine intravenöse Bolus-Injektion von 1 mg/kg Methylprednisolon gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glybera bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht belegt. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Menschen

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Glybera bei älteren Menschen sind begrenzt.

Dosisanpassungen für Glybera sind bei älteren Menschen nicht erforderlich.
Für Immunsuppressiva kann eine Dosisanpassung erforderlich sein

Nieren- und Leberfunktionseinschränkung

Die Erfahrungen in der Anwendung von Glybera bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionseinschränkung sind begrenzt.
Es ist keine Dosisanpassung für Glybera erforderlich.

Art der Anwendung

Der Patient erhält mehrere intramuskuläre Injektionen von jeweils 0,5 ml (eine Spritze pro Injektion). Die Injektionen sind auf die Muskeln an verschiedenen Stellen beider Ober- und Unterschenkel zu verteilen, unter aseptischen Bedingungen, z.B. durch Verwendung jodhaltiger Desinfektionsmittel.

Aufgrund der erforderlichen Anzahl von Injektionen wird eine Spinal- oder Regionalanästhesie vor der intramuskulären Anwendung empfohlen. Bei Kontraindikationen für ein solches Verfahren wird stattdessen eine tiefe Sedierung empfohlen.

Glybera darf unter keinen Umständen intravaskulär angewendet werden.

Um eine sichere intramuskuläre Injektion zu gewährleisten, wird eine Ultraschall- oder elektrophysiologisch gesteuerte Injektion empfohlen.

Anweisungen für Zubereitung, Handhabung und Entsorgung

Im Hinblick auf die Handhabung und Entsorgung von Arzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen enthalten, sind die lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu beachten.

Arbeitsoberflächen und –materialien, die möglicherweise mit Glybera in Kontakt gekommen sind, müssen mindestens 10 Minuten lang mit geeigneten viruziden Desinfektionsmitteln, die auch gegen Viren ohne Hüllen wirksam sind (wie Hypochlorit und chlorfreisetzende Verbindungen), dekontaminiert werden.

Vorbereitung von Glybera für die Anwendung

Nach Berechnung der benötigten Menge Glybera (siehe Abschnitt Dosierung) ist die korrekte Anzahl von Durchstechflaschen zur Einmalanwendung aus dem Tiefkühlgerät zu entnehmen. Diese müssen bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) über circa 30 - 45 Minuten auftauen, bevor der Inhalt in Spritzen aufgezogen werden kann.

Nach dem Auftauen sollte jede Durchstechflasche vorsichtig zweimal auf den Kopf und zurück gedreht werden, um eine gleichmäßige Durchmischung zu erreichen. Die Durchstechflaschen sollten optisch auf feste Bestandteile und Farbe kontrolliert werden. Die klare bis leicht trübe und farblose Lösung muss frei von sichtbaren Partikeln sein. Es dürfen nur klare und farblose Lösungen ohne sichtbare feste Bestandteile zur Anwendung kommen. Wenn eine Durchstechflasche Beschädigungen aufweist, sollte der Inhalt nicht verwendet werden, sondern die Injektionsvorbereitungen verschoben und ein neuer Termin angesetzt werden. Der pharmazeutische Unternehmer und Hersteller sollten unverzüglich informiert werden.

Glybera wird in einer auf den jeweiligen Patienten abgestimmten Packung geliefert und enthält daher genau die Zahl der Durchstechflaschen pro Patient, die auf Grundlage des Körpergewichtes des jeweiligen Patienten berechnet wurde.

Der aufgetaute Inhalt der Durchstechflaschen sollte in die berechnete Menge Spritzen aufgezogen werden. Diese sollten etikettiert und in einem lichtgeschützten Behältnis platziert werden, das für den Transport zu dem Raum, in dem der Patient die intramuskulären Injektionen erhalten soll, geeignet ist.

Um eine Injektion von Partikeln aus dem Stopfen bei zweimaliger Entnahme zu vermeiden, muss eine Nadel für das Aufziehen aus der Durchstechflasche (die im Stopfen zu belassen ist) und eine separate

Nadel für jede Spritze verwendet werden.