

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vektorigenomia (vg)/0,5 ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Eladokageenieksuparvoveekki on geeniterapialääkevalmiste, joka ilmentää ihmisen aromaattisten L-aminohappojen dekarboksylaasientsyymiä, hAADC:tä.

Se on adenoassosioituun serotyyppiin 2 (AAV2) perustuva rekombinantti virusvektori, joka ei pysty replikoitumaan ja joka sisältää ihmisen DOPA-dekarboksylaasigeenin cDNA:n sytomegaloviruksen ns. immediate early -promootorin kontrollissa.

Eladokageenieksuparvoveekki tuotetaan ihmisen alkion munuaissoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yksi kerta-annosinjektiopullo sisältää $2,8 \times 10^{11}$ vg eladokageenieksuparvoveekkiä 0,5 ml:ssa ulos vedettävissä olevaa liuosta. Yksi ml sisältää $5,6 \times 10^{11}$ vg eladokageenieksuparvoveekkiä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kun valmiste on sulatettu jäätyneestä muodosta, infuusioneste on kirkasta tai hieman läpinäkymätöntä, väritöntä tai himmeän valkoista nestettä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Upstaza on tarkoitettu 18 kuukauden ikäisten tai vanhempien potilaiden hoitoon, joilla on kliininen, molekulaarinen ja geneettisesti vahvistettu diagnoosi aromaattisten L-aminohappojen dekarboksylaasin (AADC) puutoksesta, jonka fenotyyppi on vaikea-asteinen (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on annettava keskuksessa, joka on erikoistunut stereotaktiseen neurokirurgiaan, perehtyneen neurokirurgin toimesta kontrolloiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Annostus

Potilaat saavat kokonaisannoksena $1,8 \times 10^{11}$ vg, joka annetaan neljänä 0,08 ml:n ($0,45 \times 10^{11}$ vg) infuusiona (kaksi per aivokuorukka [putamen]).

Annostus on sama koko käyttöaiheen kohderyhmänä olevassa potilasjoukossa.

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

Eladokageenieksuparveekin turvallisuutta ja tehoa alle 18 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iältään 12-vuotiaista tai vanhemmista potilaista on kokemusta rajallisesti.

Eladokageenieksuparveekin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu näillä potilailla. Tällä hetkellä saatavana olevat tiedot on kuvattu kohdassa 5.1. Annoksen säätämistä ei pidä harkita.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Eladokageenieksuparveekin turvallisuutta ja tehoa maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole arvioitu.

Immunogeenisuus

Ei ole olemassa turvallisuutta tai tehoa koskevia tietoja potilaista, joiden neutraloivat AAV2-vasta-ainepitoisuudet ennen hoitoa ovat > 1:20 (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Aivokuorukkaan.

Käyttövalmiiksi saattaminen

Upstaza on steriili infuusioneste, joka edellyttää sairaala-apteenin toteuttamaa sulattamista ja käyttövalmiiksi saattamista ennen lääkkeen antamista.

Ks. kohdasta 6.6 yksityiskohtaiset ohjeet lääkevalmisteiden saattamisesta käyttökuntoon, sen antamisesta, toimenpiteistä vahingossa tapahtuvan lääkevalmisteelle altistuksen varalta ja lääkevalmisteiden hävittämisestä.

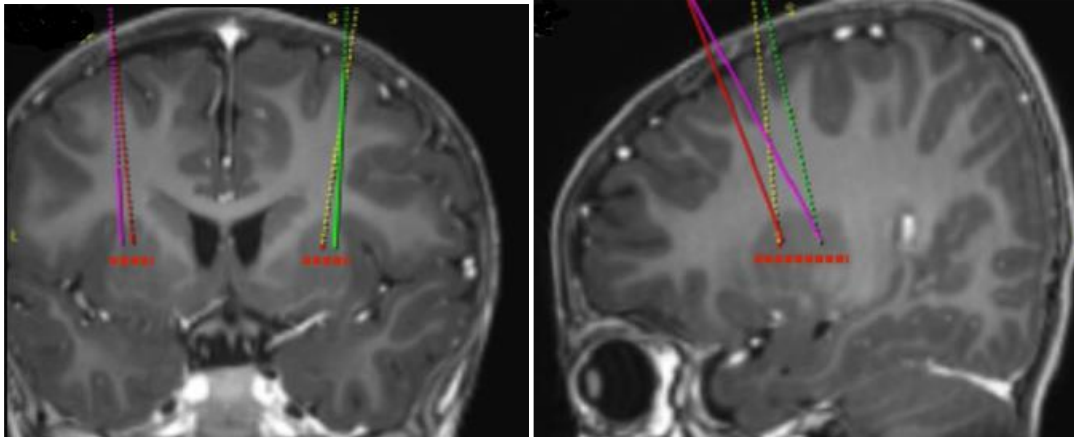
Neurokirurginen anto

Upstaza on kertakäyttöinen injektiopullo, joka annetaan infuusioina molemmille puolin aivokuorukkaan (putamen) yhdellä kirurgisella hoitokerralla, kahteen kohtaan per aivokuorukka. Neljä erillistä samansuuruisia infuusiota annetaan oikeaan anterioriseen aivokuorukkaan, oikeaan posterioriseen aivokuorukkaan, vasempaan anterioriseen aivokuorukkaan ja vasempaan posterioriseen aivokuorukkaan.

Ohjeet Upstaza-valmisteen leikkaussalissa annettavan infuusion käyttövalmiiksi saattamisesta ovat kohdassa 6.6.

Kohdeinfuusiokohdat määritetään stereotaktisen neurokirurgian vakiokäytännön mukaisesti. Upstaza annetaan molemminpuolisena infuusiona (2 infuusiota per aivokuorukka) kallonsisäisellä kanyylillä. Neljä (4) lopullista kohdetta kunkin liikeradan osalta on määritettävä 2 mm dorsaalisesti suhteessa anteriorisiin ja posteriorisiin kohdepisteisiin (niiden yläpuolelle) keskihorisontaalitasossa (kuva 1).

Kuva 1 Neljä kohdepistettä infuusiokohdille



- Kun stereotaktinen rekisteröinti on valmis, sisäänvientikohta kallossa on merkittävä. Kallon luun ja kovakalvon läpi on avattava kirurginen yhteys.
- Infuusiokanyyli asetetaan määritettyyn kohtaan aivokuorukassa stereotaktisilla työkaluilla suunniteltujen liikeratojen perusteella. On huomattava, että infuusiokanyyli asetetaan ja infuusio tehdään erikseen kunkin aivokuorukan osalta.
- Upstaza infusoidaan nopeudella 0,003 ml/min kummassakin kahdessa (2) kohdepisteessä kummassakin aivokuorukassa. 0,08 ml Upstaza-valmistetta infusoidaan per kukin aivokuorukan kohta, joten kokonaismäärä on neljä (4) infuusiota, joiden kokonaistilavuus on 0,320 ml (eli $1,8 \times 10^{11}$ vg).
- Ensimmäisestä kohdepaikasta aloittaen kanyyli viedään porausreiän kautta aivokuorukkaan ja vedetään sitten hitaasti pois. Tällöin 0,08 ml Upstaza-valmistetta jakautuu suunnitellulle liikeradalle, jotta sen jakautuminen koko aivokuorukan alueelle optimoituu.
- Ensimmäisen infuusion jälkeen kanyyli vedetään pois ja asetetaan sitten uudelleen seuraavan kohdepisteen kohdalle. Sama toimenpide toistetaan muille kolmelle (3) kohdepisteelle (kummankin anteriorisen ja posteriorisen aivokuorukan osalta).
- Tavanomaisten neurokirurgisten sulkutoimenpiteiden jälkeen potilaalle tehdään postoperatiivinen tietokonetomografiakuvaus, jolla varmistetaan, ettei komplikaatioita (verenvuotoa) esiinny.
- Potilaan on oltava sairaalan läheisyydessä, jossa toimenpide tehtiin, vähintään 48 tunnin ajan toimenpiteen jälkeen. Potilas voi palata kotiin toimenpiteen jälkeen hoitavan lääkärin ohjeiden mukaisesti. Lähettävän lastenneurologin on yhdessä neurokirurgin kanssa vastattava hoidon jälkeisestä seurannasta. Potilaalle on tehtävä seuranta 7 vuorokautta leikkauksen jälkeen, jolloin varmistetaan, ettei komplikaatioita ole kehittynyt. Toinen seurantakäynti on toteutettava tästä 2 viikon kuluttua (3 viikkoa leikkauksen jälkeen) leikkauksen jälkeisen toipumisen ja haittatapahtumien esiintymisen seuraamiseksi.
- Potilaille tarjotaan mahdollisuutta osallistua rekisteritutkimukseen, jotta hoidon pitkäkestoista turvallisuutta ja tehokkuutta voidaan edelleen arvioida tarkemmin normaaleissa hoito-olosuhteissa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Upstaza-valmisteen käyttövalmiiksi saattamisessa ja infuusiassa on aina käytettävä asianmukaisia aseptisiä tekniikoita.

Seuranta

Geeniterapiaa saavaa potilasta on seurattava huolellisesti toimenpiteeseen liittyvien komplikaatioiden varalta, heidän perussairauteensa liittyvien komplikaatioiden varalta sekä niiden riskien varalta, jotka liittyvät yleisanestesiaan perioperatiivisen jakson aikana. Leikkauksen ja anestesian seurauksena potilaat saattavat kokea perussairautensa AADC-puutoksen oireiden pahenemista (ks. kohta 4.8).

Autonomiset ja serotonergiset AADC-puutoksen oireet saattavat jatkua eladokageenieksuparvoveekki-hoidon jälkeen.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Immunogeenisuus

Eladokageenieksuparvoveekin käytöstä potilaille, joiden AAV2-vasta-ainepitoisuudet ovat yli 1:20 ennen hoitoa, ei ole saatavilla tietoja.

Aivo-selkäydinnesteen vuodot

Aivo-selkäydinnesteen vuotoja esiintyy, kun aivoja tai selkäydintä ympäröivässä aivo- tai selkäydinkalvossa on repeämä tai reikä, josta aivo-selkäydinneste pääsee vuotamaan. Upstaza annetaan molemminpuolisena infuusiona aivokuorukkaan porausreikien avulla, joten selkäydinnestevuotoa voi esiintyä leikkauksen jälkeen. Potilaita, joille annetaan eladokageenieksuparvoveekkihoitoa, on seurattava huolellisesti aivo-selkäydinnesteen vuotojen varalta, erityisesti aivokalvontulehduksen ja aivotulehduksen riskin suhteen.

Dyskinesia

AADC-puutteisilla potilailla saattaa olla kroonisen dopamiinipuutoksen vuoksi lisääntynyt herkkyys dopamiinille. Eladokageenieksuparvoveekkihoitoon jälkeen dyskinesian lisääntymistä on raportoitu 24 potilaalla 28:sta (ks. kohta 4.8). Tämän dopamiiniherkkyyden aiheuttama dyskinesian lisääntyminen alkaa yleensä 1 kuukausi geeniterapian antamisen jälkeen ja vähenee vähitellen seuraavien kuukausien aikana. Dopamiiniantagonistien (risperidonin) käyttöä voidaan harkita dyskinesian oireiden hallitsemiseksi (ks. kohta 5.1).

Ympäristöön leviämisen riski

Eladokageenieksuparvoveekin erittäin vähäisen systeemisen jakautumisen vuoksi ympäristöön leviämisen riskiä pidetään vähäisenä (ks. kohta 5.2). Varotoimenpiteenä potilaita/hoitavia henkilöitä on neuvottava käsittelemään sidoksista ja/tai eritteistä (kyynelnesteet, veri, nenän eritteet ja aivo-selkäydinneste) syntyvää jättemateriaalia asianmukaisesti. Tämä voi sisältää jättemateriaalin säilytyksen suljetuissa pusseissa ennen hävittämistä ja käsineiden käyttämisen sidosten vaihtamiseen ja hävittämiseen potilaiden/hoitavien henkilöiden toimesta. Näitä käsittelyn varotoimia on noudatettava 14 vuorokauden ajan eladokageenieksuparvoveekin antamisen jälkeen. On suositeltavaa, että potilaat/hoitavat henkilöt käyttävät käsineitä sidosten vaihtamiseen ja jätteiden hävittämiseen, erityisesti jos kyseessä on hoitavan henkilön raskaus, imetys tai immuunipuute.

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Upstaza-hoitoa saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia eivätkä soluja transplantaatiota varten.

Natrium- ja kaliumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol kaliumia (39 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, koska eladokageenieksuparveekin systeeminen jakautuminen on hyvin vähäistä.

Rokotukset

Rokotusaikataulua jatketaan normaaliin tapaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Perustuen systeemisen altistuksen puuttumiseen ja vähäiseen biojakautumiseen sukurauhasiin, ituradan kautta siirtymisen riski on pieni.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja eladokageenieksuparveekin käytöstä raskaana oleville naisille. Eladokageenieksuparveekista ei ole tehty lisääntymistutkimuksia eläimillä (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö eladokageenieksuparveekki ihmisen rintamaitoon. Eladokageenieksuparveekki ei imeydy systeemisesti aivokuorukkaanannon jälkeen, ja imetettäviin vastasyntyneisiin/pikkulapsiin ei odoteta kohdistuvan vaikutuksia.

Hedelmällisyys

Ei ole saatavilla kliinisiä eikä nonkliinisiä tietoja eladokageenieksuparveekin vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuustietoja kerättiin kolmessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa eladokageenieksuparveekkia annettiin 28 AADC-puutteiselle potilaalle, joiden ikä oli 19 kuukautta – 8,5 vuotta lääkkeenannon hetkellä. Potilaita seurattiin mediaaniarvoisesti 52,3 kuukauden ajan (vähintään 3,1 kuukautta ja enintään 9,63 vuotta). Yleisin haittavaikutus oli dyskinesia; sitä raportoitiin 24 (85,7 %) potilaalla, ja se oli vallitseva ensimmäisten 2 kuukauden aikana hoidon jälkeen.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on ilmoitettu taulukossa 1. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan perustuen seuraaviin määritelmiin: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1 Haittavaikutukset, joita esiintyi ≥ 2 potilaalla kolmessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (n = 28)

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen
Psyykkiset häiriöt	Nukahtamisvaikeus, ärtyisyys	
Hermosto	Dyskinesia	
Ruoansulatuselimistö		Liiallinen syljeneritys

Taulukko 2 Neurokirurgiaan liittyvät haittavaikutukset, joita havaittiin ≥ 2 potilaalla kolmessa avoimessa kliinisessä lääketutkimuksessa (n = 28)

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen
Veri ja imukudos	Anemia
Hermosto	Aivo-selkäydinnesteen vuoto ^a

^a Voi sisältää pseudomeningoseelen

Taulukko 3 Anestesiaan liittyvät ja postoperatiiviset haittavaikutukset, joita havaittiin ≥ 2 potilaalla ≤ 2 viikon sisällä toimenpiteen jälkeen kolmessa avoimessa kliinisessä lääketutkimuksessa (n = 28)

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen
Infektiot	Keuhkokuume	Maha-suolitulehdus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia	
Psyykkiset häiriöt	Ärtyneisyys	
Hermosto		Dyskinesia
Sydän		Syanoosi
Verisuonisto	Hypotensio	Hypovoleeminen sokki
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengitysvajaus
Ruoansulatuselimistö	Yläruoansulatuskanavan verenvuoto, ripuli	Suun haavaumat
Iho ja ihonalainen kudos		Painehaava, vaippaihottuma, ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pyreksia Epänormaalit hengityssäät	Hypotermia
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet		Hampaanpoisto

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Dyskinesia

Dyskinesiatapahtumia raportoitiin 24 (85,7 %) tutkittavalla (ks. kohta 4.4).

Näistä 35 dyskinesiatapahtumasta 33 tapahtumaa oli lieviä tai kohtalaisia ja 2 oli vaikea-asteisia. Suurin osa tapahtumista hävisi noin 2 kuukauden kuluessa ja kaikki 7 kuukauden kuluessa. Dyskinesiatapahtumien alkamiseen kulunut keskimääräinen aika oli 25,8 vuorokautta geeniterapian saamisen jälkeen. Dyskinesiatapahtumia hoidettiin tavanomaisella hoidolla, kuten antidopaminergisellä hoidolla.

Immunogeenisuus

Kliinisissä tutkimuksissa mitattiin AAV2-vasta-aineiden tittereitä ennen geeniterapiaa ja sen jälkeen. Kaikilla potilailla, jotka saivat eladokageenieksuparvoveekia, AAV2-titterit olivat enintään tasolla 1:20 ennen hoitoa. Hoidon jälkeen useimmat tutkittavat (n = 18) olivat positiivisia AAV2-vasta-aineiden suhteen vähintään kerran ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Yleisesti ottaen vasta-ainepitoisuudet tasaantuivat tai vähenivät ajan myötä. Yhdenkään kliinisen lääketutkimuksen yhteydessä ei ollut seurantaohjelmaa mahdollisten immunogeenisuusreaktioiden toteamiseksi, mutta AAV2-vasta-aineiden esiintymisen kliinisissä tutkimuksissa ei raportoitu olevan yhteydessä taudin vaikeusasteen pahenemiseen, haittavaikutusten määrään tai tehon heikkenemiseen. Eladokageenieksuparvoveekin käytöstä potilaille, joiden AAV2-vasta-ainepitoisuudet ovat yli 1:20 ennen hoitoa, ei ole saatavilla tietoja. Transgeenille syntyvää immuunivastetta ja solutason immuunivastetta ei mitattu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Eladokageenieksuparvoveekin yliannostuksesta ei ole kliinistä kokemusta. Yliannostustapauksessa suositellaan oireenmukaista hoitoa ja tukihoidoa sen mukaan, mitä hoitava lääkäri katsoo tarpeelliseksi. Systeemisen immuunivasteen osalta suositellaan huolellista kliinistä tarkkailua ja laboratorioparametrien seurantaa (mukaan lukien täydellinen verenkuva sisältäen erittelylaskennan sekä kattava metaboliapaneeli). Ohjeet vahingossa tapahtuvan altistumisen tapauksessa löytyvät kohdasta 6.6.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: {ryhmä}, ATC-koodi: {ei vielä määriteltä}

Vaikutusmekanismi

AADC:n puutos on neurotransmitterin biosynteesin synnynnäinen virhe, jossa tapahtuu resessiivinen periytyminen dopa-dekarboksylaasigeenin (*DDC*-geenin) autosomissa. *DDC*-geeni koodaa AADC-entsyymiä, joka muuntaa L-3,4-dihydroksifenyylialaniinin (L-DOPA) dopamiiniksi. *DDC*-geenin mutaatiot johtavat AADC-entsyymin aktiivisuuden vähenemiseen tai puuttumiseen, mikä aiheuttaa dopamiinipitoisuuksien vähenemistä ja useimpien AADC-puutospotilaiden kohdalla vajavuutta kehitysvaiheiden saavuttamisessa.

Eladokageenieksuparvoveekki on geeniterapia, joka perustuu rekombinanttiin AAV2-vektoriin. Se sisältää *DDC*-geenin ihmisen cDNA:ta. Aivokuorukkaan annetun infuusion jälkeen valmiste johtaa AADC-entsyymin ilmentymiseen ja dopamiinin tuotantoon ja siten motoristen toimintojen kehittymiseen hoidetuilla AADC-puutteisilla potilailla.

Farmakodynaamiset vaikutukset

L-6-[¹⁸F] fluoro-3,4-dihydroksifenyylialaniinin (¹⁸F-DOPA) kertymä keskushermostossa

¹⁸F-DOPA-kertymän mittaaminen aivokuorukassa positroniemissiotomografialla (PET) hoidon jälkeen on objektiivinen de novo -tyyppisen dopamiinituotannon mittaaminen aivoissa. Sillä arvioidaan AADC-geenin transduktion onnistumista ja vakautta ajan myötä. Useimmilla potilailla havaittiin pientä pysyvää PET-spesifisen kertymän lisääntymistä. Lisäys oli ilmeistä jo 6 kuukauden kuluttua hoidosta, lisääntyä edelleen 12 kuukauden kuluttua hoidosta ja säilyi vähintään 5 vuoden ajan.

Taulukko 4 PET-spesifinen kertymä eladokageenieksuparvoveekkihoidon jälkeen (tutkimukset AADC-010, AADC-011)

Ajankohta	Lähtötaso (n=20)	Muutos lähtötasosta, kuukausi 12 (n=17)	Muutos lähtötasosta, kuukausi 24 (n=15)	Muutos lähtötasosta, kuukausi 60 (n=4)
PET-spesifinen kertymä	0,27	0,32	0,36	0,39

Kliininen teho ja turvallisuus

Upstaza-geeniterapian tehoa arvioitiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (AADC-010, AADC-011). Nämä kaksi tutkimusta sisälsivät yhteensä 20 potilasta, joilla oli vaikea-asteinen AADC-puutos. Potilaiden diagnoosin perusteina olivat vähentynyt homovanilliinihapon ja 5-hydroksi-indolietikkahapon sekä lisääntynyt L-DOPA CSF-pitoisuus, DDC-geenimutaation esiintyminen molemmilla alleeleilla ja AADC-puutoksen kliinisten oireiden esiintyminen (mukaan lukien kehitysviive, hypotonia, dystonia ja okulogyyrinen kriisi [OGC]). Nämä potilaat eivät lähtötilanteessa olleet saavuttaneet motorisen kehityksen virstanpylväitä, kuten istumis-, seisomis- tai kävelykykyä, mikä vastaa AADC-puutossairauden vaikea-asteista fenotyyppiä (ks. kohta 4.1). Potilaita hoidettiin kokonaisannoksella $1,8 \times 10^{11}$ vg (N = 13) tai $2,4 \times 10^{11}$ vg (N = 7) yhden leikkauskerran aikana. Teho- ja turvallisuusparametrien tulokset olivat samanlaisia molemmilla annoksilla. Tutkimus AADC-CU/1601 toteutettiin vanhemmalla valmistusmenetelmällä valmistettua hoitoa käyttäen. Tähän tutkimukseen osallistui 8 tutkittavaa. Tulokset olivat samankaltaisia ja hoidon hyödyt kestivät jopa 60 kuukauden ajan.

Motoriset toiminnot

Motoristen kehitysvaiheiden saavuttamisen arviointi perustui Peabody Developmental Motor Scale -asteikon versioon 2 (PDMS-2). PDMS-2 on lapsen motorisen kehityksen arviointi 5 vuoden kehitysiikään saakka. Siinä arvioidaan sekä karke- että hienomotorisia taitoja, ja siinä on osioita, jotka liittyvät erityisesti motoristen kehitysvaiheiden saavuttamiseen. PDMS-2:n motoristen taitojen osiot valittiin määrittämään niiden potilaiden lukumäärä, jotka saavuttivat vähintään seuraavat motoriset kehitysvaiheet: 1) täysi pään hallinta, 2) istuminen ilman apua, 3) seisominen tuen avulla ja 4) kävely avustettuna. Taulukossa 5 on yhteenveto potilaiden motoristen kehitysvaiheiden saavuttamisesta tiettyinä ajankohtina ensimmäisten 60 kuukauden aikana hoidon antamisen jälkeen ja kumulatiivisesti koko kliinisen ohjelman ajan. Ensisijainen tehon päätetapahtuma arvioitiin 24 kuukauden kuluttua geeniterapiasta. Kaikki tutkittavat eivät olleet saavuttaneet taulukossa 5 määritettyjä ajankohtia tietojen katkaisuaikana.

Eladokageenieksuparvoveekkihoidon havaittiin tuottavan jo 12 kuukauden kuluttua leikkauksesta motoristen kehitysvaiheiden saavuttamista. Keskeisten motoristen kehitysvaiheiden saavuttaminen eteni tai säilyi yli 24 kuukauden ja enintään 60 kuukauden ajan.

Taulukko 5 Eladokageenieksuparvoveekkihoidon jälkeen uusia PDMS-2-arvioinnin motorisia kehitysvaiheita (taidon hallinta – 2 pistettä) saavuttaneiden potilaiden lukumäärä (tutkimukset AADC-010, AADC-011)

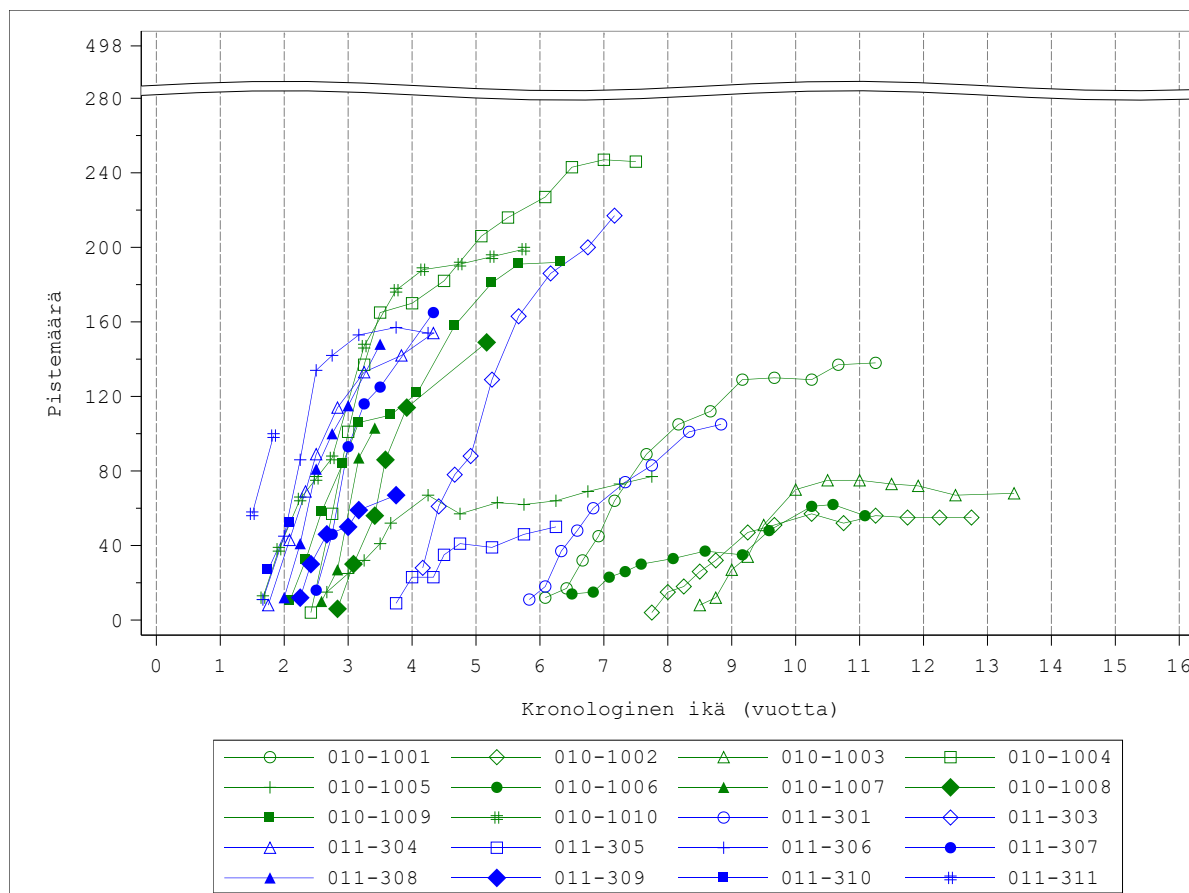
	Lähtötaso	Aikaväli hoidon jälkeen (kuukautta)						Yhteensä (kumulatiivisesti) hoidon jälkeen
		0–3	3–12	12–24	24–36	36–48	48–60	
Saavutettu motorinen kehitysvaihe	Ennen hoitoa N = 20	N = 20	N = 17	N = 17	N = 13	N = 8	N = 6	60 kuukautta N = 20
Pään hallinta	0	1	5	6	2	0	0	14 (70 %)
Istuminen ilman apua	0	1	2	6	2	1	1	13 (65 %)
Seisominen tuen avulla	0	0	0	4	1	1	0	6 (30 %)
Kävely avustettuna	0	0	0	0	2	0	0	2 (10 %)

Huomautus: Kumulatiivinen sarake sisältää kaikki tutkittavat, jotka saavuttivat kyseisen motorisen kehitysvaiheen milloin tahansa kliinisen tutkimuksen aikana 60 kuukauteen mennessä; potilaan saavuttamien pisteiden oli oltava 2 (mikä indikoi taidon hallintaa), ennen kuin motorinen kehitysvaihe katsottiin saavutetuksi.

PDMS-2:n kokonaispistemäärä

PDMS-2:n kokonaispistemäärä mitattiin toissijaisena päätetapahtumana koko kliinisten tutkimusten ajan. PDMS-2:n maksimipisteet ovat iästä riippuen (alle 12 kuukautta tai yli 12 kuukautta) 450–482. Kaikilla eladokageenieksuparvoveekilla hoidetuilla tutkittavilla havaittiin PDMS-2:n kokonaispistemäärän nousu lähtötasosta ajan myötä, ja jonkin verran hyötyä havaittiin jo 3 kuukauden kuluttua (kuva 2). 24 kuukauden ajankohdan kohdalla PDMS-2:n kokonaispistemäärän pienimmän neliösumman (LS) muutoksen keskiarvo lähtötasoon nähden oli 104,4 pistettä. PDMS-2:n kokonaispistemäärän paranemista lähtötasosta todettiin jo 12 kuukautta hoidon jälkeen (76,1 pistettä), ja se säilyi 60 kuukauteen (108,2 pistettä) saakka. Potilailla, jotka saavat eladokageenieksuparveekkia nuoremmalla iällä, on nopeampi hoitovaste ja he näyttävät saavuttavan korkeamman lopputason.

Kuva 2 PDMS-2:n kokonaispistemäärän keskiarvo käynneittäin – kuukauteen 60 saakka (tutkimukset AADC-010, AADC-011)



Seuraavat tiedot kerättiin toissijaisina päätapahtumina kliinisissä tutkimuksissa.

Kognitiiviset ja kommunikatiiviset taidot

Kielelliset kokonaispisteet, Bayley-III-ala-asteikot, joka on imeväis- ja taaperoikäisten lasten (ikä 1–42 kuukautta) kognition, kielen ja motorisen kehityksen standardiarviointimenetelmä, toteutettiin tutkimuksissa AADC-10 ja AADC-11. Ajan myötä kaikilla tutkittavilla havaittiin asteittaista ja säilyvää kielellisen kokonaispistemäärän nousua. Kyseessä on yhdistetty reseptiivisen ja ekspressiivisen kommunikaation ala-asteikkojen pistemäärä. Kielellisen ala-asteikon kokonaispisteet ovat 97. Lähtötilanteessa keskiarvo oli 17,70 (N = 20). Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta kielellisessä kokonaispistemäärässä oli 7,35 kuukauden 12 kohdalla (N = 17), 9,87 kuukauden 24 kohdalla (N = 15) ja 12,60 kuukauden 36 kohdalla (N = 10).

Kehonpaino

Kuudellatoista seitsemästatoista (94 %) tutkittavasta kehon paino pysyi ennallaan (47 %, 8 tutkittavaa) tai nousi (47 %, 8 tutkittavaa) 12 kuukauden aikana, sukupuolen ja iän mukaisten kasvukäyrien mukaan.

Velttous (hypotonia), raajojen dystonia, ärsykkeiden aiheuttama dystonia

Geeniterapian jälkeen niiden tutkittavien prosenttiosuus, joilla oli velttouden (hypotonian) oireita, pieneni lähtötason 77,8 %:sta (N = 20) 46,7 %:iin (N = 17) kuukauden 12 kohdalla. Yhdelläkään tutkittavalla ei havaittu raajojen dystoniaa eikä ärsykkeiden aiheuttamaa dystoniaa 12 kuukauden kohdalla hoidon jälkeen, verrattuna lähtötason (N = 20) 66,7 %:iin (raajojen dystonia) ja 11,1 %:iin (ärsykkeiden aiheuttama dystonia).

OGC-jaksot

Geeniterapian jälkeen OGC-jaksojen kesto lyheni ja säilyi lyhentyneenä jopa 12 kuukautta hoidon jälkeen. Keskimääräinen OGC-jaksojen kesto oli lähtötasolla 12,30 h viikossa. Aika lyheni hoidon jälkeen 1,85 tunnilla viikossa kuukauteen 3 mennessä (N = 16) ja 3,66 tunnilla viikossa kuukauteen 12 mennessä (N = 6).

Eladokageenieksuparvoveekin vaikutusta AADC:n puutoksen autonomisiin oireisiin ei ole arvioitu systemaattisesti.

Poikkeukselliset perusteet

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Eladokageenieksuparvoveekista ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia.

Eladokageenieksuparvoveekki infusoidaan suoraan aivoihin, eikä sen ole osoitettu jakautuvan keskushermoston ulkopuolelle.

Jakautuminen

AAV2-hAADC-virusvektorin biojakautuminen veressä ja virtsassa mitattiin tutkittavilla validoidulla reaaliaikaisella kvantitatiivisella polymeerasiketjureaktiomäärityksellä. Tutkittavilla, joita hoidettiin Upstaza-valmisteella, ei esiintynyt näyttöä havaittavissa olevasta virusvektorista veressä tai virtsassa lähtötasolla eikä 12 kuukauteen hoidon jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eladokageenieksuparvoveekin vaikutuksia karsinogeneesiin, mutageneesiin ja hedelmällisyyden heikkenemiseen ei ole tutkittu eläinkokeilla. Eläinkokeissa ei havaittu toksikologisia vaikutuksia urosten tai naaraiden lisääntymiselimiin.

Toksisuutta ei havaittu 6 kuukauden aikana rotilla, jotka olivat saaneet molemminpuolisen infuusion aivokuorukkaan. Annos oli 21 kertaa suurempi kuin ihmisen terapeutinen annos, mittayksikkönä vg/aivojen painoyksikkö (g). Rotilla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu viruksen leviämistä vereen eikä mihinkään systeemiin kudoksiin keskushermoston ulkopuolella, lukuun ottamatta aivo-selkäydinnestettä päivän 7 kohdalla, jolloin selkäydinneste oli positiivinen (kopiota/ μ g DNA) kuuden kuukauden toksikologiatutkimuksessa. Tätä seuraavina mittausajankohtina (päivä 30, päivä 90 ja päivä 180) kaikki näytteet olivat negatiivisia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kaliumkloridi

Natriumkloridi

Kaliumdivetyfosfaatti

Dinatriumvetyfosfaatti

Poloksameeri 188

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton pakastettu injektiopullo

3 vuotta

Sulatuksen ja avaamisen jälkeen

Sulatettua lääkevalmistetta ei saa pakastaa uudelleen.

Aseptisissä olosuhteissa käyttövalmiiksi saatettu täytetty ruisku on käytettävä välittömästi. Jos ruiskua ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää huoneenlämpötilassa (alle 25 °C) ja se voidaan käyttää 6 tunnin kuluessa valmisteen sulattamisen aloittamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta pakastettuna ≤ -65 °C:n lämpötilassa.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa.

Lääkevalmisteen säilytys sulattamisen ja avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I borosilikaattilasista valmistettu injektiopullo, jossa on silikonilla päällystetty klorobutyylitulppa ja alumiini-/muovikorkki.

Pakkauskoko: yksi (1) injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jokainen injektiopullo on kertakäyttöinen. Tätä lääkevalmistetta saa infusoida vain ventrikulaarisella SmartFlow-kanyylilla.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää muuntogeenistä virusta. Käyttövalmiiksi saattamisen, annon ja hävittämisen yhteydessä on käytettävä henkilönsuojaimia (mukaan lukien suojatakia, suojalaseja, maskia ja käsineitä), kun käsitellään eladokageenieksuparvoveekkia ja materiaaleja, jotka ovat joutuneet kosketuksiin liuoksen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte).

Sulatus sairaala-apteekissa

- Upstaza toimitetaan apteekkiin pakastettuna, ja sitä on säilytettävä ulkopakkauksessa ≤ -65 °C:n lämpötilassa, kunnes se saatetaan käyttövalmiiksi.
- Upstaza-valmistetta on käsiteltävä aseptisesti steriileissä olosuhteissa.
- Anna pakastetun Upstaza-injektiopullon sulaa pystyasennossa huoneenlämpötilassa, kunnes sisältö on sulanut kokonaan. Käännä injektiopulloa varovasti noin kolme (3) kertaa. ÄLÄ ravista.
- Tarkasta Upstaza sekoittamisen jälkeen. Jos hiukkasia, sameutta tai värimuutoksia näkyy, valmistetta ei saa käyttää.

Käyttövalmiiksi saattaminen ennen antoa

- Siirrä injektiopullo, ruisku, neula, ruiskun korkki, steriilit pussit tai steriilit kääreet sairaalan täytetyn ruiskun siirtämistä ja käyttöä koskevien menettelytapojen mukaisesti suunniteltuun leikkaussaliin ja merkitse ne biologiseen suojakaappiin (BSC) asetettaessa. Käytä steriilejä käsineitä ja muita henkilönsuojaimia (mukaan lukien suojatakkia, suojalaseja ja maskia) biologisen suojakaapin kanssa työskentelyä koskevan normaalin käytännön mukaisesti.
- Avaa 5 ml:n ruisku [5 ml:n polypropeenista valmistetut ruiskut, jotka on varustettu lateksittomalla elastomeerimännällä, voideltu lääketieteellisellä silikoniöljyllä] ja merkitse se valmisteella täytetyksi ruiskuksi apteekin käytännön ja paikallisten määräysten mukaisesti.
- Kiinnitä 18 tai 19 G:n suodatinneula [18 tai 19 G:n, 1,5 tuuman, ruostumattomasta teräksestä valmistetut 5 µm:n suodattimella varustetut neulat] ruiskuun.
- Vedä Upstaza-injektiopullon koko tilavuus ruiskuun. Käännä injektiopullo ja ruisku ylösalaisin ja vedä osittain tai kallista neulaa tarvittaessa, jotta valmiste saadaan mahdollisimman hyvin ruiskuun.
- Vedä ruiskuun ilmaa, jotta neula tyhjenee valmisteesta. Poista neula varovasti Upstaza-valmistetta sisältävästä 5 ml:n ruiskusta. Poista ilma ruiskusta, kunnes ilmakuplia ei ole, ja peitä sitten ruisku korkilla.
- Kääri ruisku yhteen steriiliin muovipussiin (tai useampaan pussiin sairaalan vakiomenettelyn mukaisesti) ja aseta se sopivaan toiseen säilytysastiaan (esim. kova muovinen kylmälaatikko) leikkaussaliin toimitettavaksi huoneenlämpötilaisena. Ruiskun käyttö (ruiskun liittäminen ruiskupumppuun ja kanyylin esitäytön aloittaminen) on aloitettava 6 tunnin kuluessa valmisteen sulattamisen aloittamisesta.

Toimenpiteet leikkaussalissa

- Liitä Upstaza-valmisteen sisältävä ruisku tiukasti ventrikulaariseen SmartFlow-kanyyliin.
- Asenna Upstaza-ruisku ruiskuinfuusiopumppuun, joka on yhteensopiva 5 ml:n ruiskun kanssa. Pumppaa Upstaza-pumppua infuusiopumpulla nopeudella 0,003 ml/min, kunnes ensimmäinen Upstaza-pisara näkyy neulan kärjestä. Lopeta ja odota, kunnes olet valmis infuusioon.

Varotoimenpiteet, jotka toteutetaan lääkevalmistetta hävitettäessä ja vahingossa tapahtuvan altistumisen varalta

- Vahingossa tapahtuvaa altistumista eladokageenieksuparvoveekille on vältettävä, mukaan lukien kontakti ihon, silmien ja limakalvojen kanssa.
- Ihon altistumisen tapauksessa altistunut alue on puhdistettava perusteellisesti saippualla ja vedellä vähintään 5 minuutin ajan. Silmien altistumisen tapauksessa altistunut alue on huuhdeltava perusteellisesti vedellä vähintään 5 minuutin ajan.
- Neulanpistovamman sattuessa altistunut alue on puhdistettava huolellisesti saippualla ja vedellä ja/tai desinfiointiaineella.
- Käyttämätön eladokageenieksuparvoveekki tai jätemateriaali on hävitettävä lääkejätettä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti. Mahdolliset roiskeet on pyyhittävä imukykyisellä sideharsolla ja desinfioitava valkaisuliuksella ja sen jälkeen alkoholipyyhkeillä.
- Lääkkeenannon jälkeen ympäristöön leviämisen riskiä pidetään pienenä. On suositeltavaa, että hoitavia henkilöitä ja potilaita perhettä ohjeistetaan noudattamaan asianmukaisia potilaan kehon nesteiden ja jätteen käsittelyä koskevia varotoimia 14 vuorokauden ajan eladokageenieksuparvoveekin antamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

PTC Therapeutics International Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1653/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. heinäkuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

MassBiologics South Coast
1240 Innovation Way
Fall River
MA 02720
Yhdysvallat

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, Co. Louth, A91 P9KD
Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP on toimitettava:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Upstaza-valmisteen markkinoille tuomista kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava koulutusmateriaalin (kirurginen opas [Surgical Guide] ja apteekkikäsikirja [Pharmacy manual]) sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineet, jakelumodaliteetit ja muut ohjelman piirteet mukaan lukien, kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että Upstaza jaetaan valituille hoitokeskuksille, jotka suorittavat valmisteen annon ja joiden perehtyneelle henkilökunnalle on toimitettu koulutusmateriaalit, mukaan lukien Upstaza-valmisteen kirurginen opas (Surgical Guide) ja apteekkikäsikirja (Pharmacy manual).

Hoitokeskukset valitaan seuraavien kriteerien perusteella:

- stereotaktisiin neurokirurgisiin leikkauksiin perehtynyt neurokirurgi joko vakiohenkilökuntana tai saatavilla tarvittaessa, joka pystyy antamaan Upstaza-valmisteen
- adenoon liittyviin virusvektoreihin perustuvien geeniterapiavalmisteiden käsittelyyn ja käyttövalmiiksi saattamiseen kykenevä kliininen apteekki
- erittäin matalan lämpötilan ($\leq -65\text{ °C}$) pakastimia on saatavilla hoitokeskuksen apteekissa hoidon säilytykseen.

Lisäksi on annettava koulutus ja ohjeet altistuneiden materiaalien turvalliseen käsittelyyn ja hävittämiseen 14 vuorokauden ajan valmisteen antamisen jälkeen sekä tiedoista, jotka koskevat transplantaatiota varten luovutettavien veren, elinten, kudosten ja solujen luovuttamisen estämistä Upstaza-valmisteen antamisen jälkeen.

Hoitokeskusten pätevälle ja perehtyneelle henkilökunnalle (neurologeille, neurokirurgeille ja apteekkihenkilökunnalle) on annettava koulutusmateriaalia, mukaan lukien:

- hyväksytyt valmisteyhteenvedot
- kirurginen koulutus Upstaza-valmisteen antamiseen, mukaan lukien kuvaus tarvittavista laitteista sekä materiaaleista ja toimenpiteistä, jotka tarvitaan Upstaza-valmisteen stereotaktisen annon suorittamiseen. Upstaza-valmisteen kirurgisen oppaan (Surgical Guide) tarkoituksena on varmistaa valmisteen oikea käyttö, jotta voidaan minimoida antotoimenpiteeseen liittyvät riskit, kuten aivo-selkäydinnesteen vuoto.
- Apteekkikoulutus, mukaan lukien tiedot Upstaza-valmisteen vastaanottamisesta, säilytyksestä, jakelusta, käyttövalmiiksi saattamisesta, palauttamisesta ja/tai tuhoamisesta sekä valmistetta koskevasta lääkekirjanpidosta.

Ennen toimenpiteen aikatauluttamista PTC Therapeuticsin edustaja käy läpi Upstaza-valmisteen kirurgisen oppaan (Surgical Guide) neurokirurgin kanssa ja apteekkikäsikirjan (Pharmacy manual) apteekkihenkilökunnan kanssa.

Potilaille ja heitä hoitaville henkilöille on annettava seuraavat materiaalit, mukaan lukien:

- pakkausseloste, jonka tulee olla saatavilla myös vaihtoehtoisissa muodoissa (mukaan lukien suurikokoinen teksti ja äänitiedosto)
- potilaan turvallisuustietokortti, jolla
 - korostetaan varotoimenpiteitä, jotta vältetään ympäristöön leviämisen riskiltä
 - korostetaan seurantakäyntien ja haittavaikutusten raportoinnin tärkeyttä potilaan lääkärille
 - kerrotaan terveydenhuollon ammattilaisille, että potilas on saanut geeniterapiaa ja että haittatapahtumista ilmoittaminen on tärkeää
 - annetaan yhteystiedot haittatapahtumien raportointia varten.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
<p>Laatu</p> <p>Prosessin yhdenmukaisuuden ja potilaiden turvallisuuden lisäarviointia varten hakijan on toimitettava tulokset seuraavan vaikuttavan aineen ja seuraavan lopputuotteen rinnakkaisten prosessien validointieristä, mukaan lukien tiedot valmiin tuote-erän käsittelyajasta. Tiedot on luovutettava maaliskuuhun 2023 mennessä.</p>	maaliskuu 2023

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
<p>Tutkimus AADC-1602 (kliinisten tutkimusten seuranta): Jotta Upstazan pitkäaikaista turvallisuutta ja tehoa voidaan luonnehtia tarkemmin potilailla, joilla on vaikea-asteisen fenotyypin aromaattisten L-aminohappojen dekarboksylaasin (AADC) puutos, myyntiluvan haltijan on toimitettava tulokset tutkimuksesta AADC-1602, jossa seurataan kymmenen vuoden ajan potilaspopulaatiota, joka osallistui klinisiin lääketutkimuksiin AADC-CU/1601, AADC-010 ja AADC-011.</p>	<p>Toimitetaan vuosittain vuosittaisen myyntiluvan uusimisen yhteydessä</p> <p>Loppuraportti: 30. kesäkuuta 2030</p>
<p>Tutkimus PTC-AADC-MA-406 (rekisteritutkimus): Jotta Upstazan pitkäaikaista turvallisuutta ja tehoa voidaan luonnehtia tarkemmin potilailla, joilla on vaikea-asteisen fenotyypin aromaattisten L-aminohappojen dekarboksylaasin (AADC) puutos, myyntiluvan haltijan on toimitettava tulokset tutkimuksesta PTC-AADC-MA-406, joka on havainnoiva monikeskus- ja pitkittäistutkimus potilaista, joita on hoidettu kaupallisella valmisteella maailmanlaajuisesti. Tutkimus perustuu rekisteritietoihin, ja se suoritetaan sovitun suunnitelman mukaisesti.</p>	<p>Toimitetaan vuosittain vuosittaisen myyntiluvan uusimisen yhteydessä</p>

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vektorigenomia/0,5 ml infuusioneste, liuos
eladokageenieksuparvoveekki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0.5 ml:n määrä liuosta sisältää $2,8 \times 10^{11}$ vektorigenomia eladokageenieksuparvoveekkia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: kaliumkloridi, natriumkloridi, kaliumdivetyfosfaatti, dinatriumvetyfosfaatti,
poloksameeri 188, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lisätietoä pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Yksi antokerta, molemminpuolinen infuusio aivokuorukkaan kahdessa kohdassa per aivokuorukka.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Aivokuorukkaan.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain kertakäyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta pakastettuna ≤ -65 °C:n lämpötilassa.
Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa.
Sulatuksen jälkeen käytä injektiopullo 6 tunnin kuluessa. Ei saa pakastaa uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämätön valmiste.
Tämä lääkevalmiste sisältää muuntogeenistä virusta.
Hävitetty lääkejätettä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

PTC Therapeutics International Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1653/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vg/0,5 ml infuusioneste, liuos
eladokageeniekssuparvoveekki
Aivokuorukkaan

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vektorigenomia/0,5 ml infuusioneste, liuos Eladokageenieksuparvoveekki

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista itsesi tai lapsesi mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset itselläsi tai lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Upstaza on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan Upstaza-valmistetta
3. Miten Upstaza annetaan sinulle tai lapsellesi
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Upstaza-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Upstaza on ja mihin sitä käytetään

Mitä Upstaza on

Upstaza on geeniterapialääke, joka sisältää vaikuttavana aineena eladokageenieksuparvoveekkiä.

Mihin Upstaza-valmistetta käytetään

Upstaza-valmistetta käytetään sellaisten vähintään 18 kuukauden ikäisten potilaiden hoitoon, joilla on puutos proteiinista, jonka nimi on aromaattisten L-aminohappojen dekarboksylaasi (AADC). Tämä proteiini on välttämätön tiettyjen aineiden valmistamiseksi, joita kehon hermosto tarvitsee toimiakseen hyvin.

AADC:n puutos on periytyvä sairaus, jonka aiheuttaa mutaatio (muutos) geenissä, joka säätelee AADC:n tuotantoa (josta käytetään myös nimeä *dopadekarboksylaasi*- eli *DDC*-geeni). Sairaus estää lapsen hermoston kehittymisen, mikä tarkoittaa, että monet kehon toiminnot eivät kehity oikein lapsuuden aikana, mukaan lukien liikkuminen, syöminen, hengittäminen, puhe ja älylliset kyvyt.

Miten Upstaza toimii

Upstaza-valmisteen vaikuttava aine, eladokageenieksuparvoveekki, on adenoassosioitu virus (AA-virus), jota on muunnettu sisältämään kopio oikein toimivasta *DDC*-geenistä. Upstaza annetaan infuusiona (tippana) aivojen alueelle, jota kutsutaan aivokuorukaksi (putamen), jossa AADC tuotetaan. AA-virus mahdollistaa *DDC*-geenin siirtymisen aivosoluihin. Tällä tavoin Upstaza mahdollistaa sen, että solut voivat tuottaa AADC:tä, ja elimistö pystyy näin valmistamaan hermoston tarvitsemia aineita.

Geenin siirtämiseen käytettävä AA-virus ei aiheuta sairauksia ihmisissä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan Upstaza-valmistetta

Sinulle tai lapsellesi ei anneta Upstaza-valmistetta

- jos sinä olet tai lapsesi on allerginen eladokageeni-eksparvoveekille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

- Lieviä tai kohtalaisia hallitsemattomia nykiviä liikkeitä (joita kutsutaan myös dyskinesiaksi) tai unihäiriöitä (unettomuutta) voi esiintyä tai ne voivat pahentua 1 kuukauden kuluttua Upstaza-hoidosta ja kestää useita kuukausia hoidon jälkeen. Lääkäri päättää, tarvitsetko sinä tai tarvitseeeko lapsesi hoitoa näihin vaikutuksiin.
- Lääkäri tarkkailee sinua tai lastasi Upstaza-hoidon komplikaatioiden, kuten aivoja ympäröivän nesteen vuotamisen, aivokalvontulehduksen tai aivotulehduksen, varalta.
- Leikkauksen jälkeisinä päivinä lääkäri tarkkailee sinua tai lastasi leikkauksen ja yleisanestesian aiheuttamien komplikaatioiden varalta sekä sairautesi komplikaatioiden varalta. Jotkin sairauden oireet saattavat voimistua tällä ajanjaksolla.
- Tietyt AADC-puutoksen oireet saattavat jatkua hoidon jälkeen. Esimerkkejä tällaisista oireista saattavat olla vaikutus mielialaan, hikoilu ja kehon lämpötilan muutokset.
- Hoidon jälkeen sinun tai lapsesi kehon nesteisiin (esim. kyynelnesteet, veri, nenän eritteet ja aivo-selkäydinneste) voi päästä jonkin verran lääkettä. Tästä käytetään nimitystä ”ympäristöön leviäminen”. Sinun tai lapsesi ja lasta hoitavan henkilön (erityisesti jos hän on raskaana, imettää tai hänellä on puutteellisesti toimiva immuunijärjestelmä) on käytettävä käsiaineita ja asetettava käytetyt sidokset ja muut käytetyt materiaalit, joissa on kyynelnesteitä ja nenän eritteitä, suljettuihin pusseihin ennen niiden heittämistä pois. Noudata näitä varotoimia 14 päivän ajan.
- Sinä et saa tai lapsesi ei saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia tai soluja siirtoa varten Upstaza-hoidon jälkeen. Tämä johtuu siitä, että Upstaza on geeniterapiavalmiste.

Lapset ja nuoret

Upstaza-valmistetta ei ole tutkittu alle 18 kuukauden ikäisillä lapsilla. Yli 12-vuotiailla lapsilla käytöstä on rajatusti kokemusta.

Muut lääkevalmisteet ja Upstaza

Kerro lääkärille, jos sinä otat tai lapsesi ottaa parhailiaan, on äskettäin ottanut tai saattaa ottaa muita lääkkeitä.

Sinä voit tai lapsesi voi saada rutiininomaiset lapsuusiän rokotukset tavalliseen tapaan.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Tämän lääkkeen vaikutuksia raskauteen ja syntymättömään lapseen ei tunneta.

Upstaza-valmistetta ei ole tutkittu imettävillä naisilla.

Ei ole olemassa tietoja Upstaza-valmisteen vaikutuksesta miesten tai naisten hedelmällisyyteen.

Upstaza sisältää natriumia ja kaliumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol kaliumia (39 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

3. Miten Upstaza annetaan sinulle tai lapsellesi

- Aivokirurgiaan perehtyneet neurokirurgit antavat Upstaza-valmisteen sinulle tai lapsellesi leikkaussalissa.

- Upstaza annetaan nukutuksessa. Neurokirurgi keskustelee kanssasi anestesiasta ja siitä miten se annetaan.
- Ennen Upstaza-valmisteen antamista neurokirurgi tekee kaksi pientä reikää sinun tai lapsesi kalloon, yhden kummallekin puolelle.
- Sen jälkeen Upstaza infusoidaan näiden reikien kautta neljään kohtaan sinun tai lapsesi aivoihin, aivokuorukaksi (putamen) kutsutulle alueelle.
- Infusion jälkeen nämä kaksi reikää suljetaan ja sinulle tai lapsellesi tehdään aivokuvaus.
- Sinun tai lapsesi on jäätävä sairaalaan tai sen läheisyyteen muutamaksi päiväksi toipumisen seuraamiseksi ja mahdollisten leikkauksen tai anestesian hättävien vaikutusten tarkistamiseksi.
- Lääkäri tapaa sinut tai lapsesi sairaalassa kaksi kertaa, kerran noin 1 viikon kuluttua leikkauksesta ja sen jälkeen 3 viikon kuluttua leikkauksesta, jotta hän voi jatkaa toipumisen seurantaa ja tarkistaa leikkauksen ja hoidon mahdolliset hättävien vaikutukset.

Jos sinulle tai lapsellesi annetaan enemmän Upstaza-valmistetta kuin pitäisi

Koska lääkäri antaa tämän lääkkeen sinulle tai lapsellesi, on epätodennäköistä, että sinulle tai lapsellesi annettaisiin liikaa lääkettä. Jos lääkettä annetaan liikaa, lääkäri hoitaa oireita tarpeen mukaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset hättävien vaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa hättävien vaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Upstaza-valmisteen käytön yhteydessä voi esiintyä seuraavia hättävien vaikutuksia:

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- Dyskinesia (hallitsemattomat nykivät liikkeet)
- Unettomuus (univaikeus), ärtyneisyys

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- Syljen tuotannon lisääntyminen

Upstaza-valmisteen antamiseen liittyvässä leikkauksessa voi esiintyä seuraavia hättävien vaikutuksia:

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- Vähäinen veren punasolujen pitoisuus (anemia)
- Aivoja ympäröivän nesteen (aivo-selkäydinnesteen) vuoto (sen mahdollisia oireita ovat päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, niskakipu tai niskan jäykkyys, kuulon muutos, epätasapainon tunne, heitehuimaus tai kiertoahuimaus)

Seuraavia hättävien vaikutuksia saattaa esiintyä kahden viikon kuluessa sen leikkauksen jälkeen, jossa Upstaza-valmiste annetaan. Nämä hättävien vaikutukset johtuvat joko nukutuksesta tai ovat leikkauksen jälkivaikutuksia:

Erittäin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- Maha-suolikanavan verenvuoto, ripuli
- Kuume, epänormaalit hengityssäänät
- Keuhkokuume
- Veren matala kaliumpitoisuus
- Ärtyneisyys
- Matala verenpaine

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- Syanoosi (ihon sinertävä väri, joka johtuu hapen puutteesta veressä)
- Haavauma suussa

- Hypotermia (vajaalämpöisyys)
- Maha-suolitulehdus
- Dyskinesia (hallitsemattomat nykivät liikkeet)
- Hengitysvajaus
- Painehaava, vaippaihottuma, ihottuma
- Hampaanpoisto
- Hypovoleeminen sokki (vakava veren tai kehon nesteiden menettäminen)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset itselläsi tai lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Upstaza-valmisteen säilyttäminen

Seuraavat tiedot on tarkoitettu ainoastaan lääkäreille.

Upstazaa säilytetään sairaalassa. Se on säilytettävä ja kuljetettava pakastettuna $\leq -65\text{ °C}$:n lämpötilassa. Se sulatetaan ennen käyttöä ja sulatuksen jälkeen se on käytettävä 6 tunnin kuluessa. Sitä ei saa pakastaa uudelleen.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP)jälkeen.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Upstaza sisältää

- Vaikuttava aine on eladokageeniekssuparvoveekki. 0,5 ml liuosta sisältää $2,8 \times 10^{11}$ eladokageeniekssuparvoveekin vektorienomina.

Muut aineet ovat kaliumkloridi, natriumkloridi, kaliumdivetyfosfaatti, dinatriumvetyfosfaatti, poloksameeri 188, injektioneiteisiin käytettävä vesi (ks. kohdasta 2 ”Upstaza sisältää natriumia ja kaliumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Upstaza on kirkas tai hieman läpinäkymätön, väritön tai himmeän valkoinen infuusioneste, joka toimitetaan kirkkaassa lasisessa injektiopullossa.

Yksi pakkaus sisältää 1 injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

PTC Therapeutics International Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Irlanti

Valmistaja

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, Co. Louth, A91 P9KD
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

AT, BE, BG, CY, CZ, DK, DE, EE, EL, ES, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE, UK (NI)
PTC Therapeutics International Ltd. (Irlanti)
+353 (0)1 447 5165
medinfo@ptcbio.com

FR
PTC Therapeutics France
Tel: +33(0)1 76 70 10 01
medinfo@ptcbio.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Ohjeet Upstaza-valmisteen käyttövalmiiksi saattamisesta, sen antamisesta, toimenpiteistä vahingossa tapahtuvan altistuksen varalta ja valmisteen hävittämisestä

Jokainen injektiopullo on kertakäyttöinen. Tätä lääkevalmistetta saa infusoida vain ventrikulaarisella SmartFlow-kanyylilla.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää muuntogeenistä virusta. Käyttövalmiiksi saattamisen, annon ja hävittämisen yhteydessä on käytettävä henkilönsuojaimia (mukaan lukien suojatakkaa, suojalaseja, maskia ja käsineitä), kun käsitellään eladokageenieksuparvevekkia ja materiaaleja, jotka ovat joutuneet kosketuksiin liuoksen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte).

Sulatus sairaala-apteekissa

- Upstaza toimitetaan apteekkiin pakastettuna, ja sitä on säilytettävä ulkopakkauksessa ≤ -65 °C:n lämpötilassa, kunnes se saatetaan käyttövalmiiksi.
- Upstaza-valmistetta on käsiteltävä aseptisesti steriileissä olosuhteissa.
- Anna pakastetun Upstaza-injektiopullon sulaa pystyasennossa huoneenlämpötilassa, kunnes sisältö on sulanut kokonaan. Käännä injektiopulloa varovasti ylösalaisin noin kolme (3) kertaa. ÄLÄ ravista.
- Tarkasta Upstaza sekoittamisen jälkeen. Jos hiukkasia, sameutta tai värimuutoksia näkyy, valmistetta ei saa käyttää.

Käyttövalmiiksi saattaminen ennen antoa

- Siirrä injektiopullo, ruisku, neula, ruiskun korkki, steriilit pussit tai steriilit kääreet sairaalan täytetyn ruiskun siirtämistä ja käyttöä koskevien menettelytapojen mukaisesti suunniteltuun leikkaussaliin ja merkitse ne biologiseen suojakaappiin (BSC) asetettaessa. Käytä steriilejä käsineitä ja muita henkilönsuojaimia (mukaan lukien suojatakkaa, suojalaseja ja maskia) biologisen suojakaapin kanssa työskentelyä koskevan normaalin käytännön mukaisesti.

- Avaa 5 ml:n ruisku [5 ml:n polypropeenista valmistetut ruiskut, jotka on varustettu lateksittomalla elastomeerimännällä, voideltu lääketieteellisellä silikoniöljyllä] ja merkitse se valmisteella täytetyksi ruiskuksi apteekin käytännön ja paikallisten määräysten mukaisesti.
- Kiinnitä 18 tai 19 G:n suodatinneula [18 tai 19 G:n, 1,5 tuuman, ruostumattomasta teräksestä valmistetut 5 µm:n suodattimella varustetut neulat] ruiskuun.
- Vedä Upstaza-injektiopullon koko tilavuus ruiskuun. Käännä injektiopullo ja ruisku ylösalaisin ja vedä osittain tai kallista neulaa tarvittaessa, jotta valmiste saadaan mahdollisimman hyvin ruiskuun.
- Vedä ruiskuun ilmaa, jotta neula tyhjenee valmisteesta. Poista neula varovasti Upstaza-valmistetta sisältävästä 5 ml:n ruiskusta. Poista ilma ruiskusta, kunnes ilmakuplia ei ole, ja peitä sitten ruisku korkilla.
- Kääri ruisku yhteen steriiliin muovipussiin (tai useampaan pussiin sairaalan vakiomenettelyn mukaisesti) ja aseta se sopivaan toiseen säilytysastiaan (esim. kova muovinen kylmälaatikko) leikkaussaliin toimitettavaksi huoneenlämpötilaisena. Ruiskun käyttö (ruiskun liittäminen ruiskupumppuun ja kanyylin esitäytön aloittaminen) on aloitettava 6 tunnin kuluessa valmisteen sulattamisen aloittamisesta.

Valmisteen antaminen leikkaussalissa

- Liitä Upstaza-valmisteen sisältävä ruisku tiukasti ventrikulaariseen SmartFlow-kanyyliin.
- Asenna Upstaza-ruisku ruiskuinfuusiopumppuun, joka on yhteensopiva 5 ml:n ruiskun kanssa. Pumppaa Upstaza-pumppua infuusiopumpulla nopeudella 0,003 ml/min, kunnes ensimmäinen Upstaza-pisara näkyy neulan kärjestä. Lopeta ja odota, kunnes olet valmis infuusioon.

Varotoimenpiteet, jotka toteutetaan lääkevalmistetta hävitettäessä ja vahingossa tapahtuvan altistumisen varalta

- Vahingossa tapahtuvaa altistumista eladokageenieksuparveeekille on vältettävä, mukaan lukien kontakti ihon, silmien ja limakalvojen kanssa.
- Ihon altistumisen tapauksessa altistunut alue on puhdistettava perusteellisesti saippualla ja vedellä vähintään 5 minuutin ajan. Silmien altistumisen tapauksessa altistunut alue on huuhdeltava perusteellisesti vedellä vähintään 5 minuutin ajan.
- Neulanpistovamman sattuessa altistunut alue on puhdistettava huolellisesti saippualla ja vedellä ja/tai desinfiointiaineella.
- Käyttämätön eladokageenieksuparveeekki tai jättemateriaali on hävitettävä lääkejätettä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti. Mahdolliset roiskeet on pyyhittävä imukykyisellä sideharsolla ja desinfiotava valkaisuliuksella ja sen jälkeen alkoholipyyhkeillä.
- Lääkkeenannon jälkeen ympäristöön leviämisen riskiä pidetään pienenä. On suositeltavaa, että hoitavia henkilöitä ja potilaan perhettä ohjeistetaan noudattamaan asianmukaisia potilaan kehon nesteiden ja jätteen käsittelyä koskevia varotoimia 14 vuorokauden ajan eladokageenieksuparveekin antamisen jälkeen (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.4).

Annostus

Hoito on annettava keskuksessa, joka on erikoistunut stereotaktiseen neurokirurgiaan, perehtyneen neurokirurgin toimesta kontrolloiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Potilaat saavat kokonaisannoksena $1,8 \times 10^{11}$ vg, joka annetaan neljänä 0,08 ml:n ($0,45 \times 10^{11}$ vg) infuusiona (kaksi per aivokuorukka).

Annostus on sama koko käyttöaiheen kohderyhmänä olevassa potilasjoukossa.

Antotapa

Aivokuorukkaan.

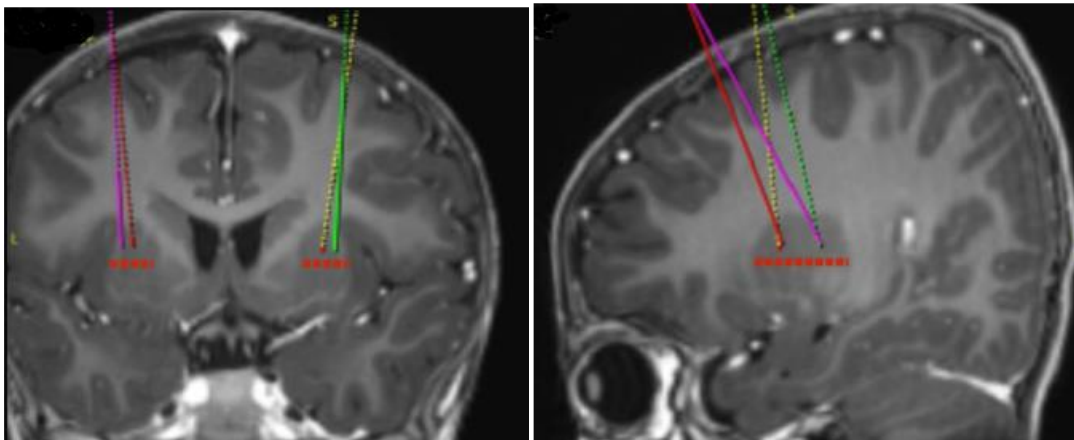
Upstaza-valmisteen antaminen voi aiheuttaa aivo-selkäydinnesteen vuodon leikkauksen jälkeen. Upstaza-hoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti lääkkeenannon jälkeen.

Upstaza on kertakäyttöinen injektiopullo, joka annetaan molemminpuolisena infuusiona aivokuorukkaan yhdellä kirurgisella hoitokerralla, kahteen kohtaan per aivokuorukka. Neljä erillistä samansuuruista infuusiota annetaan oikeaan anterioriseen aivokuorukkaan, oikeaan posterioriseen aivokuorukkaan, vasempaan anterioriseen aivokuorukkaan ja vasempaan posterioriseen aivokuorukkaan.

Noudata seuraavia ohjeita Upstaza-valmisteen antamiseen:

- Kohdeinfuusiokohdat määritetään stereotaktisen neurokirurgian vakiokäytännön mukaisesti. Upstaza annetaan molemminpuolisena infuusiona (2 infuusiota per aivokuorukka) kallonsisäisellä kanyylillä. Neljä (4) lopullista kohdetta kunkin liikeradan osalta on määritettävä 2 mm dorsaalisesti suhteessa anteriorisiin ja posteriorisiin kohdepisteisiin (niiden yläpuolelle) keskihorisontaalitasossa (kuva 1).

Kuva 1 Neljä kohdepistettä infuusiokohdille



- Kun stereotaktinen rekisteröinti on valmis, sisäänvientikohta kallossa on merkittävä. Kallon luun ja kovakalvon läpi on avattava kirurginen yhteys.
- Infuusiokanyyli asetetaan määritettyyn kohtaan aivokuorukassa stereotaktisilla työkaluilla suunniteltujen liikeratojen perusteella. On huomattava, että infuusiokanyyli asetetaan ja infuusio tehdään erikseen kunkin aivokuorukan osalta.
- Upstaza infusoidaan nopeudella 0,003 ml/min kummassakin kahdessa (2) kohdepisteessä kummassakin aivokuorukassa. 0,08 ml Upstaza-valmistetta infusoidaan per kukin aivokuorukan kohta, joten kokonaismäärä on neljä (4) infuusiota, joiden kokonaistilavuus on 0,320 ml (eli $1,8 \times 10^{11}$ vg).
- Ensimmäisestä kohdepaikasta aloittaen kanyyli viedään porausreiän kautta aivokuorukkaan ja vedetään sitten hitaasti pois. Tällöin 0,08 ml Upstaza-valmistetta jakautuu suunnitellulle liikeradalle, jotta sen jakautuminen koko aivokuorukan alueelle optimoituu.
- Ensimmäisen infuusion jälkeen kanyyli vedetään pois ja asetetaan sitten uudelleen seuraavan kohdepisteen kohdalle. Sama toimenpide toistetaan muille kolmelle (3) kohdepisteelle (kummankin anteriorisen ja posteriorisen aivokuorukan osalta).
- Tavanomaisten neurokirurgisten sulkutoimenpiteiden jälkeen potilaalle tehdään postoperatiivinen tietokonetomografiakuvaus, jolla varmistetaan, ettei komplikaatioita (verenvuotoa) esiinny.
- Potilaan on oltava sairaalan läheisyydessä, jossa toimenpide tehtiin, vähintään 48 tunnin ajan toimenpiteen jälkeen. Potilas voi palata kotiin toimenpiteen jälkeen hoitavan lääkärin ohjeiden

mukaisesti. Lähettävän lastenneurologin on yhdessä neurokirurgin kanssa vastattava hoidon jälkeisestä seurannasta. Potilaalle on tehtävä seuranta 7 vuorokautta leikkauksen jälkeen, jolloin varmistetaan, ettei komplikaatioita ole kehittynyt. Toinen seurantakäynti on toteutettava tästä 2 viikon kuluttua (3 viikkoa leikkauksen jälkeen) leikkauksen jälkeisen toipumisen ja haittatapahtumien esiintymisen seuraamiseksi.

- Potilaille tarjotaan mahdollisuus osallistua rekisteritutkimukseen, jotta hoidon pitkäkestoista turvallisuutta ja tehokkuutta voidaan edelleen arvioida tarkemmin normaaleissa hoito-olosuhteissa.