

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Upstaza 2,8 x 10¹¹ vektorgenom (vg)/0,5 ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Eladokagen-exuparvovek är ett genterapeutiskt läkemedel som uttrycker det humana cDNA som kodar för den humana aromatisk L-aminosyra dekarboxylas enzymet (hAADC).

Det är ett icke-replikerande rekombinant adenoassocierat virus av serotyp 2- (AAV2) baserad vektor som innehåller cDNA av den humana dopadekarboxylas- (DDC) genen under kontroll av cytomegalovirus-promotorn.

Eladokagen-exuparvovek framställs i humana embryonala njurceller med rekombinant DNA-teknik.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En endos injektionsflaska innehåller 2,8 x 10¹¹ vg eladokagen-exuparvovek i 0,5 ml extraherbar lösning. Varje ml lösning innehåller 5,6 x 10¹¹ vg eladokagen-exuparvovek.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

Efter upptining från fryst är lösningen till infusionsvätskan en klar till lätt ogenomskinlig, färglös till svagt vitaktig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Upstaza är indicerat för behandling av patienter i åldern 18 månader och äldre med en klinisk, molekylär och genetiskt bekräftad diagnos på brist på aromatisk L-aminosyra dekarboxylas (AADC) med en svår fenotyp (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska ges på en klinik som är specialiserad på stereotaktisk neurokirurgi, av en kvalificerad neurokirurg under kontrollerade aseptiska förhållanden.

Dosering

Patienterna kommer att få en total dos på 1,8 x 10¹¹ vg administrerad som fyra infusioner på 0,08 ml (0,45 x 10¹¹ vg) (två per putamen).

Doseringen är densamma för hela populationen som omfattas av indikationen.

Särskilda populationer

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för eladokagen-exuparvovek för barn i åldern under 18 månader har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Det finns begränsad erfarenhet hos patienter i åldern 12 år och äldre. Säkerhet och effekt för eladokagen-exuparvovek hos dessa patienter har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1. Ingen dosjustering bör övervägas.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Säkerhet och effekt för eladokagen-exuparvovek hos patienter med nedsatt lever- och njurfunktion har inte utvärderats.

Immunogenicitet

Det finns inga säkerhets- eller effektdata för patienter vars neutraliserande antikropps nivåer före behandling med AAV2 var > 1:20 (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Intraputaminal användning.

Beredning

Upstaza är en steril infusionsvätska, lösning som måste tinas och förberedas av sjukhusapoteket före administrering.

Detaljerade anvisningar om beredning, administrering samt åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering och kassering av Upstaza finns i avsnitt 6.6.

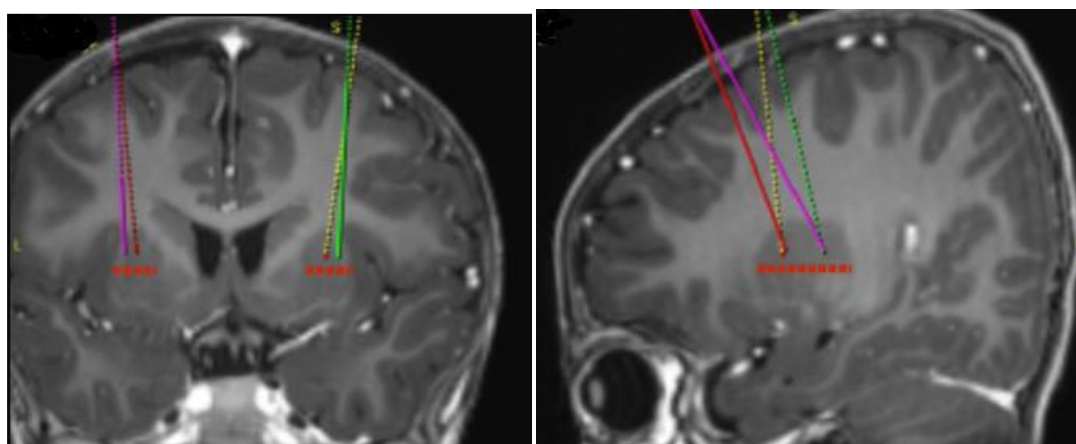
Neurokirurgisk administrering

Upstaza tillhandahålls i en injektionsflaska för engångsbruk. Infusionsvätskan administreras genom bilaterala intraputaminala infusioner vid ett kirurgiskt ingrepp på två ställen per putamen. Fyra separata infusioner av samma volym tillförs till höger främre putamen, högre bakre putamen, vänster främre putamen och vänster bakre putamen.

Anvisningar om beredning av infusion av Upstaza som ska ges i operationssalen finns i avsnitt 6.6.

Målställena för infusionen definieras enligt standardiserad stereotaktisk neurokirurgisk praxis. Upstaza administreras som en bilateral infusion (2 infusioner per putamen) med en intrakraniell kanyl. De 4 slutliga målpunkterna för varje bana ska definieras som 2 mm dorsalt till (ovanför) de främre och bakre målpunkterna i det mitthorisontella planet (figur 1).

Figur 1 Fyra målpunkter för infusionsställen



- När den stereotaktiska registreringen är klar ska ingångspunkten på skallen markeras. Kirurgisk öppning genom skallben och dura ska utföras.

- Infusionskanylen placeras vid målpunkten i putamen med hjälp av stereotaktiska verktyg baserat på den beräknade banan. Observera att placering av infusionskanyl och infusion utförs separat för varje putamen.
- Upstaza infunderas med en hastighet på 0,003 ml/min vid var och en av de 2 målpunkterna i vardera putamen; 0,08 ml Upstaza infunderas per putaminalt injektionsställe, vilket ger 4 infusioner med en total volym på 0,320 ml (eller $1,8 \times 10^{11}$ vg).
- Med början vid den första målpunkten förs kanylen in genom ett borrhål i putamen och dras sedan långsamt tillbaka, varvid 0,08 ml Upstaza fördelas längs den planerade banan för att optimera distributionen i putamen.
- Efter den första infusionen dras kanylen tillbaka och förs sedan in igen vid nästa målpunkt och samma procedur upprepas för de andra tre målpunkterna (anterior och posterior för varje putamen).
- Efter den neurokirurgiska standardproceduren genomgår patienten sedan en postoperativ datortomografiundersökning för att säkerställa att det inte förekommer några komplikationer (dvs. blödning).
- Patienten måste uppehålla sig i närheten av sjukhuset där ingreppet utfördes i minst 48 timmar efter ingreppet. Patienten kan åka hem efter ingreppet baserat på den behandlande läkarens råd. Vården efter behandlingen ska hanteras av remitterande barnneurolog och neurokirurgen. Patienten bör genomgå en uppföljning sju dagar efter operationen för att säkerställa att inga komplikationer har uppstått. Ett andra uppföljningsbesök bör äga rum två veckor senare (dvs. tre veckor efter operationen) för att övervaka återhämtning efter operationen och förekomst av biverkningar .
- Patienter kommer att erbjudas att delta i ett register för att ytterligare utvärdera den långvariga säkerheten och effekten av behandlingen under normala kliniska förhållanden.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Korrekt aseptisk teknik ska alltid användas för beredning och infusion av Upstaza.

Övervakning

Patienter som genomgår genterapi ska övervakas noga för ingreppsrelaterade komplikationer, komplikationer relaterade till deras underliggande sjukdom och risker förknippade med generell anestesi under den perioperativa perioden. Patienter kan uppleva förvärrade symtom av sin underliggande AADC-brist till följd av kirurgi och anestesi (se avsnitt 4.8).

Autonoma och serotonerga symtom vid AADC brist kan kvarstå efter behandling med eladokagen-exuparvovek.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och läkemedelssatsens tillverkningsnummer (batch nummer) dokumenteras.

Immunogenicitet

Erfarenhet av eladokagen-exuparvovek hos patienter med nivåer av anti-AAV2 antikroppar > 1:20 före behandling saknas.

Cerebrospinalvätskeläckage

Läckage av cerebrospinalvätska (CSV) uppstår när det finns en skada eller öppning i hjärn- eller ryggmärgshinnorna, vilket gör att CSV kan läcka ut. Upstaza administreras genom bilateral intraputaminall infusion med hjälp av borrhål, därför kan CSV-läckage uppstå postoperativt. Patienter som genomgår behandling med eladokagen-exuparvovek ska övervakas noggrant efter administrering med avseende på CSV-läckage, särskilt med avseende på risken för meningit och encefalit.

Dyskinesi

Patienter med AADC-brist kan ha ökad känslighet för dopamin på grund av sin kroniska dopaminbrist. Efter behandling med eladokagen-exuparvovek har ökad dyskinesi rapporterats hos 24/28 patienter (se avsnitt 4.8). Ökningen av dyskinesi på grund av denna dopaminkänslighet inträder i allmänhet 1 månad efter administrering av genterapi och minskar gradvis under flera månader. Användning av dopaminantagonister (risperidon) kan övervägas för att kontrollera dyskinesisyttom (se avsnitt 5.1).

Risk för spridning

Risken för spridning anses vara låg på grund av mycket begränsad systemisk distribution av eladokagen-exuparvovek (se avsnitt 5.2). Som en försiktighetsåtgärd ska patienter/vårdgivare uppmanas att hantera avfall som genereras från förband och/eller sekret (tårar, blod, sekret från näsa och CSV) på lämpligt sätt, vilket kan inkludera förvaring av avfall i förseglade påsar före kassering och att patienter/vårdgivare bär handskar vid förbandsbyten och avfallshantering. Dessa försiktighetsåtgärder bör följas i 14 dagar efter administrering av eladokagen-exuparvovek. Det rekommenderas att patienter/vårdgivare bär handskar vid förbandsbyten och avfallshantering, särskilt under graviditet, amning eller vid immunbrist hos vårdgivaren.

Donation av blod, organ, vävnad och celler

Patienter som behandlas med Upstaza får inte donera blod, organ, vävnad eller celler för transplantation.

Natrium- och kaliuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per dos, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Ingen interaktion förväntas på grund av mycket begränsad systemisk distribution av eladokagen-exuparvovek

Vaccinationer

Vaccinationsschemat ska fortsätta som vanligt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Baserat på avsaknaden av systemisk exponering och den försumbara biodistributionen till gonaderna är risken för överföring till könsceller låg.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av eladokagen-exuparvovek hos gravida kvinnor. Det har inte gjorts några djurstudier avseende reproduktionstoxikologiska effekter med eladokagen-exuparvovek (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är okänt om eladokagen-exuparvovek utsöndras i mänsklig bröstmjölk. eladokagen-exuparvovek absorberas inte systemiskt efter intraputaminal administrering och inga effekter förväntas på ammade nyfödda/spädbarn.

Fertilitet

Det finns inga kliniska eller icke-kliniska data tillgängliga avseende effekten av eladokagen-exuparvovek på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsinformationen observerades i tre öppna kliniska studier där eladokagen-exuparvovek administrerades till 28 patienter med AADC-brist i åldern 19 månader till 8,5 år vid tidpunkten för dosering. Patienterna följdes under en median uppföljningstid på 52,3 månader (min 3,1 månader till max 9,63 år). Den vanligaste biverkningen var dyskinesi, som rapporterades hos 24 (85,7 %) patienter och var vanligt förekommande under de första 2 månaderna efter behandlingen.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna redovisas i tabell 1. Biverkningarna listas efter organsystemklass och frekvens enligt följande norm: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar som förekom hos ≥ 2 patienter i tre öppna kliniska studier (n = 28)

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga
Psykiska störningar	Initial insomni, irritabilitet	
Centrala och perifera nervsystemet	Dyskinesi	
Magtarmkanalen		Salivhypersekretion

Tabell 2 Biverkningar relaterade till neurokirurgi som förekom hos ≥ 2 patienter i tre öppna kliniska studier (n = 28)

Biverkningskategori	Mycket vanliga
Blodet och lymfsystemet	Anemi
Centrala och perifera nervsystemet	Cerebrospinalvätskeläckeage ^a

^a Kan inkludera pseudomeningocele.

Tabell 3 Biverkningar relaterade till anestesi och den postoperativa perioden hos ≥ 2 patienter inom ≤ 2 veckor efter administrering, i 3 öppna kliniska studier (n = 28)

Biverkningskategori	Mycket vanliga	Vanliga
Infektioner och infestationer	Lunginflammation	Gastroenterit
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	
Psykiska störningar	Irritabilitet	
Centrala och perifera nervsystemet		Dyskinesi
Hjärtat		Cyanos
Blodkärl	Hypotoni	Hypovolemisk chock
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Andningssvikt
Magtarmkanalen	Blödning i övre magtarmkanalen, diarré	Munsår
Hud och subkutan vävnad		Trycksår, blöjdermatit, hudutslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia Onormala andningsljud	Hypotermi
Kirurgiska och medicinska åtgärder		Tandutdragning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Dyskinesi

Dyskinesi rapporterades hos 24 (85,7 %) patienter (se avsnitt 4.4).

Av 35 dyskinesihändelser var 33 lindriga till måttliga och 2 svåra. Majoriteten av händelserna upphörde efter cirka 2 månader och alla upphörde inom 7 månader. Den genomsnittliga tiden till debut var 25,8 dagar efter genterapi. Dyskinesihändelser hanterades med rutinmässig medicinsk vård, såsom antidopaminerg behandling.

Immunogenicitet

Titer av anti-AAV2-antikroppar mättes före och efter genterapi i de kliniska studierna. Alla patienter som fick eladokagen-exuparvovek hade anti-AAV2-titrar vid eller under 1:20 före behandling. Efter behandling var de flesta patienterna (n = 18) positiva för anti-AAV2-antikroppar minst en gång inom de första 12 månaderna. I allmänhet stabiliserades eller sjönk antikroppsnivåerna med tiden. Det fanns inget särskilt uppföljningsprogram för insamling av potentiella immunogenicitetsreaktioner i någon av de kliniska studierna, men förekomst av anti-AAV2-antikroppar i de kliniska studierna rapporterades inte vara förknippad med ökad svårighetsgrad, antal biverkningar eller minskad effekt.

Erfarenhet av eladokagen-exuparvovek hos patienter med nivåer av anti-AAV2-antikroppar > 1:20 före behandling saknas.

Immunsvaret mot transgenen och det cellulära immunsvaret mättes inte.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av överdosering av eladokagen-exuparvovek. Symtomatisk och understödande behandling som den behandlande läkaren bedömer vara nödvändig rekommenderas vid överdosering. Noggrann klinisk observation och övervakning av laboratorieparametrar (inklusive fullständig blodstatus med differentialräkning och omfattande metabolisk panel) för systemiskt immunsvaret rekommenderas. Anvisningar vid oavsiktlig exponering finns i avsnitt 6.6.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, enzymer; ATC-kod: A16AB26

Verkningsmekanism

AADC-brist är ett medfött fel i neurotransmittorbiosyntesen med en autosomal recessiv ärftlighet i genen för dopadecarboxylas (*DDC*). *DDC*-genen kodar AADC-enzymet, som omvandlar L-3,4-dihydroxifenylalanin (L-DOPA) till dopamin. Mutationer i *DDC*-genen leder till minskning eller frånvaro av AADC-enzymaktivitet, vilket orsakar en minskning av dopaminnivåerna och som leder till att de flesta patienter med AADC-brist misslyckas med att uppnå utvecklingsmässiga milstolpar.

Eladokagen-exuparvovek är en genterapi baserad på rekombinant AAV2-vektor som innehåller humant cDNA för *DDC*-genen. Efter infusion i putamen leder produkten till AADC-enzymet uttrycks och efterföljande produktion av dopamin och följaktligen utveckling av motorisk funktion hos behandlade patienter med AADC-brist.

Farmakodynamisk effekt

L-6-[¹⁸F] fluoro-3, 4-dihydroxifenylalanin (¹⁸F-DOPA) upptag i centrala nervsystemet (CNS). Mätning av ¹⁸F-DOPA-upptag i putamen via positronemissionstomografi (PET) efter behandling är ett objektivt mått på de novo dopaminproduktion i hjärnan och utfallet av och stabiliteten hos AADC-gentransduktionen över tid. De flesta patienterna uppvisade kvarstående små ökning av PET-specifikt upptag. En ökning var uppenbar så tidigt som vid 6 månader, ökade ytterligare vid 12 månader efter behandling och kvarstod i minst 5 år.

Tabell 4 **PET-specifikt upptag efter behandling med eladokagen-exuparvovek (Studierna AADC-010, AADC-011)**

Tidpunkt	Baslinje (n = 20)	Förändring från baslinjen Månad 12 (n = 17)	Förändring från baslinjen Månad 24 (n = 15)	Förändring från baslinjen Månad 60 (n = 4)
PET-specifikt upptag	0,27	0,32	0,36	0,39

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Upstaza genterapi har utvärderats i två kliniska studier (AADC-010, AADC-011).

Tillsammans omfattade dessa två studier 20 patienter med svår AADC-brist, diagnostiserad genom minskade nivåer av homovanillinsyra och 5-Hydroxiindolacetat och förhöjda L-DOPA-nivåer i CSV, förekomst av *DDC*-genmutation i båda allelerna och förekomst av kliniska symtom på AADC-brist (inklusive fördröjd utveckling, hypotoni, dystoni och okulogyrisk kris [OGC]).

Dessa patienter hade inte uppnått utveckling av motoriska milstolpar vid baslinjen, inklusive förmågan att sitta, stå eller gå, motsvarande den svåra fenotypen av AADC-bristsjukdomen (se avsnitt 4.1).

Patienterna behandlades med en total dos på $1,8 \times 10^{11}$ vg (N = 13) eller $2,4 \times 10^{11}$ vg (N = 7) under en enda operation. Resultaten för effekt- och säkerhetsparametrar var likartade mellan de två doserna.

Studie AADC-CU/1601 utfördes med behandling från en äldre tillverkningsprocess. Denna studie inkluderade 8 patienter och visade likartade resultat med en nytta som upprätthölls i upp till 60 månader.

Motorisk funktion

Om en motorisk milstolpe uppnås utvärderas på grundval av Peabody Developmental Motor Scale, version 2 (PDMS-2). PDMS-2 är en bedömning av ett barns motoriska utveckling upp till utvecklingsåldern på 5 år och bedömer både grov- och finmotorik och där delmoment ingår som specifikt fångar upp motoriska milstolpar. PDMS-2 delmoment för motoriska färdigheter valdes för att fastställa antalet patienter som uppnådde minst följande motoriska milstolpar: 1) full huvudkontroll, 2) sitta utan hjälp, 3) stå med stöd och 4) gå med hjälp.

I tabell 5 sammanfattas patientens motoriska milstolpar uppnådda vid specifika tidpunkter under de första 60 månaderna efter administrering av behandling och kumulativt under hela det kliniska programmet. Det primära effektmåttet bedömdes 24 månader efter genterapi. Inte alla patienter nådde de tidsintervall som anges i tabell 5 vid tidpunkten för cut-off för datainsamling.

Behandling med eladokagen-exuparvovek visade förvärv av motoriska milstolpar som observerades så tidigt som 12 månader efter operationen. Viktiga motoriska milstolpar bibehölls efter 24 månader och upp till 60 månader.

Tabell 5 Antal patienter som uppnådde nya motoriska milstolpar för PDMS-2 (behärskning av färdigheten –poäng 2) efter behandling med eladokagen-exuparvovek (studierna AADC- 010, AADC-011)

	Baslinje	Tidsintervall efter behandling (månader)						Totalt (kumulativt) efter behandling
Motorisk milstolpe	Före behandling N = 20	0 till 3 N = 20	3 till 12 N = 17	12 till 24 N = 17	24 till 36 N = 13	36 till 48 N = 8	48 till 60 N = 6	60 månader N = 20
Huvudkontroll	0	1	5	6	2	0	0	14 (70 %)
Sitta utan hjälp	0	1	2	6	2	1	1	13 (65 %)
Stå med stöd	0	0	0	4	1	1	0	6 (30 %)
Gå med stöd	0	0	0	0	2	0	0	2 (10 %)

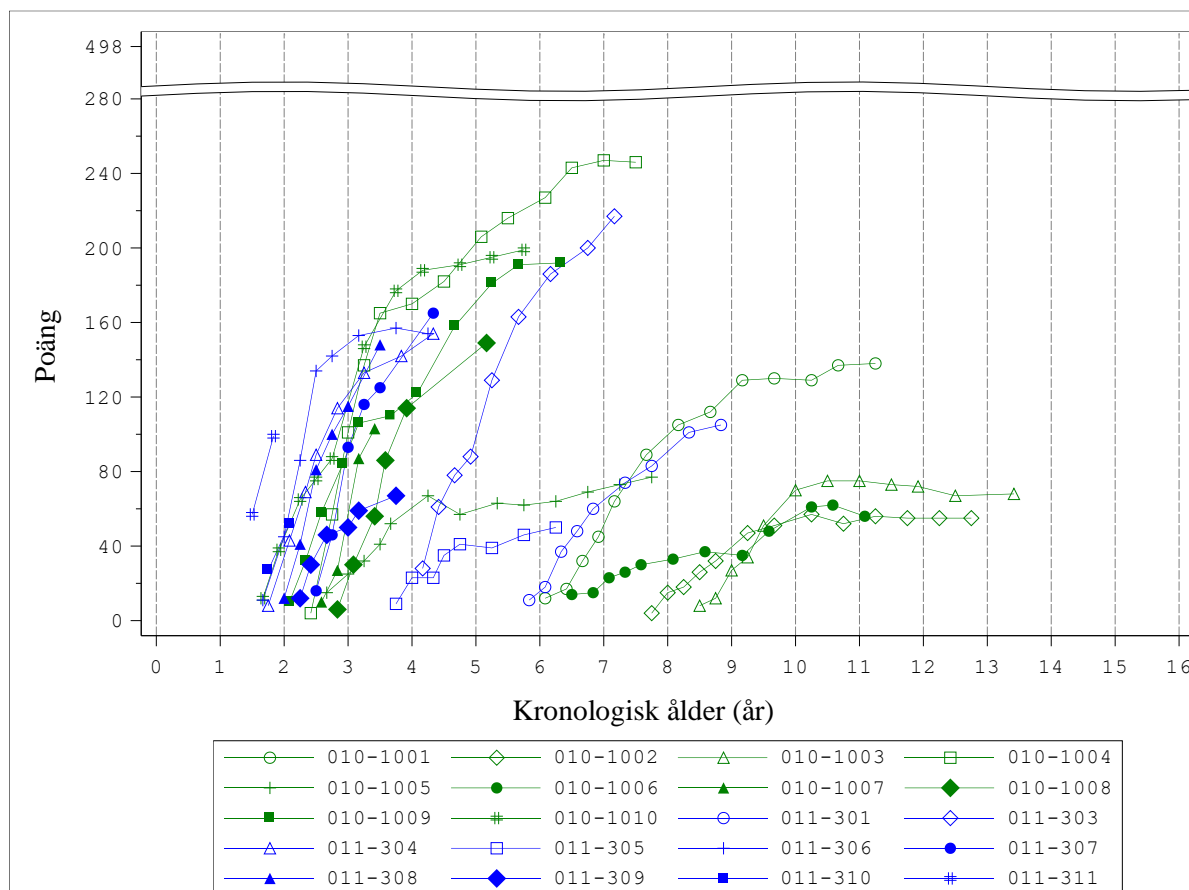
Anmärkning: Kumulativ kolumn omfattar alla patienter som uppnådde den specifika milstolpen vid någon tidpunkt under den kliniska studien i upp till 60 månader. Patienterna behövde nå 2 poäng (vilket indikerar att det helt behärskade denna färdighet) för en viss milstolpe för att bedömas ha uppnått den milstolpen.

PDMS-2-totalpoäng

PDMS-2-totalpoäng mättes som ett sekundärt resultatmått i de kliniska studierna. Högsta poäng för PDMS-2 är 450-482, beroende på ålder (< 12 månader eller > 12 månader). Alla patienter som behandlades med eladokagen-exuparvovek visade ökning från baslinjen i genomsnittlig totalpoäng för PDMS-2 över tid, med viss nytta observerad så tidigt som 3 månader (figur 2). Vid tidpunkten 24 månader var medelvärdet vid minstakvadratmetoden för förändring från baslinjen i PDMS-2-totalpoäng 104,4 poäng. Förbättringen av PDMS-2-totalpoäng från baslinjen var så tidigt som 12 månader efter behandling (76,1 poäng) och bibehölls till 60 månader (108,2 poäng). Patienter som får eladokagen-exuparvovek i yngre ålder uppvisar ett snabbare behandlingssvar och verkar uppnå en högre slutlig nivå.

Figur 2

Genomsnittliga PDMS-2-totalpoäng per besök – till och med månad 60 (studierna AADC-010, AADC-011)



Följande data samlades in som sekundära resultatmått i de kliniska studierna.

Kognitiva färdigheter och kommunikationsfärdigheter

Den totala språkpoängen, delskalorna för Bayley-III, en standardbedömning av kognition, språk och motorisk utveckling för spädbarn och småbarn (1-42 månader) utvärderades i studierna AADC-10 och AADC-11. Över tid visade alla patienter gradvisa och kvarstående öknings av den genomsnittliga totala språkpoängen, vilket är den kombinerade poängen för delskalor avseende receptiv och expressiv kommunikation. Den totala poängen för delskalan avseende språk är 97. Den genomsnittliga poängen vid baslinjen var 17,70 (N = 20). Den genomsnittliga förändringen från baslinjen för den totala språkpoängen var 7,35 vid månad 12 (N = 17), 9,87 vid månad 24 (N = 15) och 12,60 vid månad 36 (N = 10).

Kroppsvikt

Sexton av 17 patienter (94 %) upprätthöll (47 %, 8 patienter) eller ökade (47 %, 8 patienter) sin kroppsvikt under en 12-månadersperiod baserat på köns- och åldersspecifika tillväxtdiagram.

Slapphet (hypotoni), dystoni i extremiteter, dystoni som framkallas av stimulus

Efter genterapin minskade andelen patienter med symtom på nedsatt muskeltonus från 77,8 % vid baslinjen (N = 20) till 46,7% vid månad 12 (N = 17). Ingen patient upplevde dystoni i extremiteter och dystoni som framkallas av stimulus 12 månader efter behandling, jämfört med 66,7 % respektive 11,1 % patienter vid baslinjen (N = 20).

OGC-episoder

Efter genterapin minskade durationen för OGC-episoderna och kvarstod över tid och upp till 12 månader efter behandling. Den genomsnittliga tiden för OGC-episoder var 12,30 timmar/vecka vid

baslinjen. Denna tid minskade efter behandling med 1,85 timmar per vecka vid månad 3 (N = 16) och med 3,66 timmar vid månad 12 (N = 6).

Magnituden på effekten av eladokagen-exuparvovek på de autonoma symtomen på AADC-brist har inte systematiskt utvärderats.

Godkännande i undantagsfall

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Inga farmakokinetiska studier med eladokagen-exuparvovek har utförts. Eladokagen-exuparvovek infunderas direkt i hjärnan och har inte visats distribueras utanför centrala nervsystemet.

Distribution

Biodistributionen av virusvektorn AAV2-hAADC i blod och urin mättes hos patienter med en validerad kvantitativ polymeraskedjereaktionsanalys i realtid. Patienter som behandlades med Upstaza visade inga tecken på detekterbar viral vektor i blod eller urin vid baslinjen eller under 12 månader efter behandling.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga djurstudier har utförts för att utvärdera effekterna av eladokagen-exuparvovek på karcinogenes, mutagenes och nedsatt fertilitet. I djurstudier sågs inga toxikologiska effekter på reproduktionsorganen hos hanar eller honor.

Ingen toxicitet sågs hos råttor upp till 6 månader efter bilateral infusion i putamen vid doser 21 gånger högre än den humana terapeutiska dosen baserat på vg per enhet hjärnvikt (g).

Studier på råttor visade ingen viral utsöndring i blod eller någon systemisk vävnad utanför CNS-rummet förutom CSV dag 7 där det var positivt (kopior/ μ g DNA) i den 6 månader långa toxikologistudien. Vid testning vid efterföljande tidpunkter (dag 30, dag 90 och dag 180) var alla prover negativa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kaliumklorid
Natriumklorid
Kaliumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Poloxamer 188
Vatten för injektioner

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad fryst flaska

42 månader.

Efter upptining och öppning

Efter upptining får läkemedlet inte frysas på nytt.

Den fyllda sprutan som förberetts under aseptiska förhållanden inför leverans till operationssalen ska användas omedelbart. Om den inte används omedelbart kan den förvaras i rumstemperatur (under 25 °C) och användas inom 6 timmar efter att produkten har tinats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras i djupfrost tillstånd vid ≤ -65 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining och öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av borosilikatglas av typ I, med silikoniserad klorbutylpropp med beläggning förseglad med ett aluminium-/plastlock.

Förpackningsstorlek med en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk. Detta läkemedel ska endast infunderas med SmartFlow-ventrikelkanyl.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas innan läkemedlet hanteras eller administreras

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade virus. Personlig skyddsutrustning (inklusive skyddsrock, skyddsglasögon, skyddsmask och handskar) ska bäras under beredning, administrering och kassering när eladokagen-exuparvovek och material som har varit i kontakt med lösningen (avfall i fast och flytande form) hanteras.

Upptining på sjukhusapoteket

- Upstaza levereras fryst till apoteket och måste förvaras i ytterkartongen vid ≤ -65 °C tills det bereds för användning.
- Upstaza ska hanteras aseptiskt under sterila förhållanden.
- Låt den frysta injektionsflaskan med Upstaza tina upprätt vid rumstemperatur tills innehållet är helt upptinat. Vänd injektionsflaskan försiktigt upp och ned cirka 3 gånger, skaka INTE.
- Inspektera Upstaza efter blandning. Om partiklar, grumlighet eller missfärgning syns ska produkten inte användas.

Förberedelse före administrering

- Överför injektionsflaskan, sprutan, nålen, sprutlocket, sterila påsar eller sterila omslag samt etikett för märkning till det biologiska säkerhetskåpet (BSC), i enlighet med sjukhusets rutiner för överföring och användning av den fyllda sprutan i den planerade operationssalen. Använd sterila handskar och annan personlig skyddsutrustning (inklusive skyddsrock, skyddsglasögon och skyddsmask) enligt normala rutiner för BSC-arbete.
- Öppna 5 ml-sprutan [5 ml, spruta av polypropen med latexfri elastomerkolv, smord med silikonolja av medicinsk kvalitet] och märk sprutan enligt apoteksprocedur och lokala föreskrifter.

- Fäst 18- eller 19-gauge filternålen [18- eller 19-gauge, 1,5 tum, rostfritt stål, 5 µm filternålar] till sprutan.
- Dra upp hela innehållet från injektionsflaskan med Upstaza i sprutan. Vänd injektionsflaskan och sprutan upp och ned och dra delvis upp eller vinkla nålen efter behov för att maximera uppdragning av produkten.
- Dra upp luft i sprutan så att nålen töms på produkten. Ta försiktigt bort nålen från 5 ml-sprutan som innehåller Upstaza. Töm sprutan på luft tills det inte finns någon luftbubbla och sätt på locket på sprutan.
- Lägg sprutan i en steril plastpåse (eller flera påsar enligt sjukhusets standardrutiner) och placera den i en lämplig sekundär behållare (t.ex. kylare av hårdplast) för leverans till operationssalen vid rumstemperatur. Användning av sprutan (dvs. anslutning av sprutan till sprutpumpen och start av kanylfillning) ska påbörjas inom 6 timmar efter att produkten har tinat.

Administrering i operationssalen

- Anslut sprutan som innehåller Upstaza ordentligt till SmartFlow-ventrikelkanylen.
- Installera Upstaza-sprutan i en infusionspump som är kompatibel med 5 ml-sprutan. Pumpa Upstaza med infusionspumpen vid 0,003 ml/min tills den första droppen Upstaza kan ses från nålspetsen. Stoppa och vänta tills det är klart för infusion.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet och vid oavsiktlig exponering

- Oavsiktlig exponering för eladokagen-exuparvovek, inklusive kontakt med hud, ögon och slemhinnor, ska undvikas.
- I händelse av exponering för hud måste det berörda området rengöras noggrant med tvål och vatten i minst 5 minuter. I händelse av exponering för ögon måste det berörda området sköljas grundligt med vatten i minst 5 minuter.
- I händelse av nålsticksskada måste det berörda området rengöras noggrant med tvål och vatten och/eller ett desinfektionsmedel.
- Allt oanvänt eladokagen-exuparvovek eller avfallsmaterial ska kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för läkemedelsavfall. Eventuellt spill ska torkas bort med absorberande kompress och desinficeras med virusdödande medel (blekmedelslösning) följt av våtservetter med sprit.
- Efter administrering anses risken för utsöndring vara låg. Vårdgivare och anhöriga rekommenderas att vidta lämpliga försiktighetsåtgärder för hantering av patientens kroppsvätskor och avfall i 14 dagar efter administrering av eladokagen-exuparvovek (se avsnitt 4.4).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1653/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 juli 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

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

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

MassBiologics South Coast
1240 Innovation Way
Fall River
MA 02720
USA

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

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

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av Upstaza i respektive medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med respektive nationell behörig myndighet om innehållet i och formatet för utbildningsmaterialet (d.v.s. kirurgiguide och apoteksmanual), inklusive kommunikationsmedier, distributionsmetoder och övriga aspekter av programmet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att Upstaza distribueras till utvalda behandlingscenter som utför administreringen av produkten där kvalificerad personal kommer att ha fått utbildningsmaterial, inklusive Upstazas kirurgiguide och apoteksmanualen.

Behandlingscentren kommer att väljas baserat på följande kriterier:

- Närvaro av eller anknytning till en neurokirurg med erfarenhet av stereotaktiska neurokirurgiska ingrepp och förmåga att administrera Upstaza.
- Förekomst av ett kliniskt apotek som kan hantera och bereda adenoassocierade virusvektorbaserade genterapiprodukter.
- Frysar med ultralåg temperatur (≤ -65 °C) som finns tillgängliga inom behandlingscentrets apotek för behandlingsförvaring.

Utbildning och instruktioner för säker hantering och kassering av påverkat material i 14 dagar efter administrering av produkten ska också tillhandahållas tillsammans med information om uteslutning från donation av blod, organ, vävnader och celler för transplantation efter administrering av Upstaza.

Den kvalificerade personalen (dvs. neurologer, neurokirurger och farmaceuter) vid behandlingscentren bör förses med utbildningsmaterial som omfattar:

- Godkänd produktresumé.
- Kirurgisk utbildning för Upstaza-administrering, inklusive beskrivning av nödvändig utrustning, samt material och procedurer som behövs för att utföra stereotaktisk administrering av Upstaza. Upstazas kirurgiguide syftar till att säkerställa korrekt användning av produkten för att minimera riskerna som förknippas med administreringsproceduren, inklusive läckage av ryggmärgsvätska.
- Apoteksutbildning, inklusive information om mottagande, förvaring, dispensering, förberedelse, retur och/eller destruktion av Upstaza och redovisning av produkten.

Innan ingreppet planeras kommer en PTC Therapeutics-representant att gå igenom Upstazas kirurgiguide med neurokirurgen och apoteksmanualen tillsammans med farmaceuten.

Patienter och deras vårdgivare ska förses med följande material, inklusive:

- Bipacksedel, som också ska finnas tillgänglig i alternativa format (inklusive stor text och som ljudfil).
- Ett patientvarningskort för att:
 - Betona försiktighetsåtgärderna för att minimera risken för utsöndring.
 - Betona vikten av uppföljningsbesök och rapportera biverkningar till patientens läkare.
 - Informera hälso- och sjukvårdspersonal om att patienten har fått genterapi och vikten av att rapportera biverkningar.
 - Ange kontaktinformation för rapportering av biverkningar.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Kvalitet För att ytterligare utvärdera processens enhetlighet och upprätthålla patientsäkerheten ska sökanden tillhandahålla resultaten för nästa aktiva substans och nästa färdiga tillverkningsbatch av läkemedlet med samtidig processvalidering, inklusive data om hålltider för den färdiga tillverkningsbatchen. Dessa data ska tillhandahållas senast 30 juni 2023.	30 juni 2023

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

Då detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14.8 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Studie AADC-1602: (Uppföljning av kliniska studier): För att ytterligare beskriva den långsiktiga effekten och säkerheten av Upstaza hos patienter med aromatisk brist på L-aminosyradekarboxylas (AADC) och med en svår fenotyp ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in resultaten av studien AADC-1602, en 10-årig uppföljning av patientpopulationen i de kliniska studierna AADC-CU/1601, AADC-010 och AADC-011.	Årligt inlämnande vid varje årlig förnyelse Slutlig rapport: 30 juni 2030
Studie PTC-AADC-MA-406 (registerbaserad studie) För att ytterligare beskriva den långsiktiga effekten och säkerheten av Upstaza hos patienter med aromatisk brist på L-aminosyradekarboxylas (AADC) och med en svår fenotyp ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten av studien PTC-AADC-MA-406, en observationell, multicenter och longitudinell studie av patienter som behandlats globalt med den kommersiella produkten, baserat på data från ett register, i enlighet med ett godkänt protokoll.	Årligt inlämnande vid varje årlig förnyelse

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Upstaza 2,8 x 10¹¹ vektorgenom/0,5 ml infusionsvätska, lösning
eladokagen-exuparvovek

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,5 ml lösning innehåller 2,8 x 10¹¹ vektorgenom av eladokagen-exuparvovek

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: kaliumklorid, natriumklorid, kaliumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, poloxamer 188, vatten för injektioner. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För engångsadministrering genom bilateral intraputaminal infusion på två ställen per putamen.
Läs bipacksedeln före användning.
Intraputaminal användning.

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

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras i djupfryst tillstånd vid ≤ -65 °C.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.
Använd injektionsflaskan inom 6 timmar efter upptining. Får ej frysas på nytt.

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

Kassera oanvänd produkt.
Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade virus.
Kasseras enligt gällande anvisningar för läkemedelsavfall.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1653/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Upstaza 2,8 x 10¹¹ vg/0,5 ml infusionsvätska, lösning
eladokagen-exuparvovek
Intraputaminal användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Upstaza 2,8 x 10¹¹ vektorgenom/0,5 ml infusionsvätska, lösning eladokagen-exuparvovek

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

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

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Upstaza är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan Upstaza ges till dig eller ditt barn
3. Hur Upstaza ges till dig eller ditt barn
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Upstaza ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Upstaza är och vad det används för

Vad Upstaza är

Upstaza är ett genterapiläkemedel som innehåller den aktiva substansen eladokagen-exuparvovek.

Vad Upstaza används för

Upstaza används för behandling av patienter i åldern 18 månader och äldre med en brist på proteinet som kallas aromatisk L-aminosyradecarboxylas (AADC). Detta protein är nödvändigt för att vissa substanser som kroppens nervsystem behöver ska fungera ordentligt.

AADC-brist är ett ärftligt tillstånd som orsakas av en mutation (förändring) i genen som kontrollerar produktionen av AADC (även kallad *dopa-dekarboxylas* eller *DDC-gen*). Tillståndet förhindrar utvecklingen av barnets nervsystem, vilket innebär att många av kroppens funktioner inte utvecklas korrekt under barndomen, inklusive rörelse, ätande, andning, tal och mental förmåga.

Hur Upstaza fungerar

Den aktiva substansen i Upstaza, eladokagen-exuparvovek, är en typ av virus som kallas adenoassocierat virus som har modifierats för att inkludera en kopia av *DDC*-genen som fungerar korrekt. Upstaza ges genom infusion (dropp) i ett område i hjärnan som kallas putamen, där AADC tillverkas. Det adenoassocierade viruset tillåter *DDC*-genen att passera in i hjärnceller. På så sätt gör Upstaza det möjligt för cellerna att producera AADC så att kroppen sedan kan tillverka de ämnen som nervsystemet behöver.

Det adenoassocierade virus som används för att leverera genen orsakar inte sjukdom hos människor.

2. Vad du behöver veta innan Upstaza ges till dig eller ditt barn

Du eller ditt barn kommer inte att få Upstaza:

- om du eller ditt barn är allergiskt mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

- Lindriga eller måttliga okontrollerbara ryckiga rörelser (kallas även dyskinesi) eller sömnstörningar (insomni) kan inträffa eller förvärras 1 månad efter behandling med Upstaza och pågå i flera månader. Läkaren avgör om du eller ditt barn behöver behandling för dessa effekter.
- Läkaren kommer att övervaka dig eller ditt barn med avseende på komplikationer av behandling med Upstaza, såsom läckage av vätska som omger hjärnan, meningit (inflammation i hjärn- och ryggmärgshinnorna) eller encefalit (sjukdom i hjärnvävnaden).
- Under de närmaste dagarna efter operationen kommer läkaren att övervaka ditt barn för eventuella komplikationer orsakade av operationen, sjukdomen och narkosen. En del sjukdomssymtom kan förstärkas under den perioden.
- En del specifika symtom på AADC-brist kan kvarstå efter behandling, till exempel kan sådana symtom påverka humöret, svettning och kroppstemperatur.
- Efter behandlingen kan en liten mängd av läkemedlet komma in i dina eller ditt barns kroppsvätskor (t.ex. tårar, blod, sekret från näsan och ryggmärgsvätska), detta kallas för "utsöndring". Du eller ditt barn och barnets vårdgivare ska (särskilt om du är gravid, ammar eller har ett undertryckt immunsystem) bära handskar och placera alla använda förband och annat avfall med tårar och nasalt sekret i förslutna påsar innan de kastas. Du bör följa dessa försiktighetsåtgärder i 14 dagar.
- Du eller ditt barn får inte donera blod, organ, vävnader och celler för transplantation efter behandling med Upstaza. Detta beror på att Upstaza är en genterapiprodukt.

Barn och ungdomar

Upstaza **har inte** studerats hos barn under 18 månaders ålder. Det finns begränsad erfarenhet hos barn över 12 år.

Andra läkemedel och Upstaza

Tala om för läkare om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du eller ditt barn kan få rutinmässiga barnvaccinationer som vanligt.

Graviditet, amning och fertilitet

Effekterna av detta läkemedel på graviditeten och det ofödda barnet är inte kända.

Upstaza har inte studerats hos ammande kvinnor.

Det finns ingen information om effekten av Upstaza på manlig eller kvinnlig fertilitet.

Upstaza innehåller natrium och kalium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per dos, d.v.s. är näst intill "kaliumfritt".

3. Hur Upstaza ges till dig eller ditt barn

- Upstaza kommer att ges till dig eller ditt barn i en operationssal av neurokirurger med erfarenhet av hjärnkirurgi.
- Upstaza ges under bedövning. Neurokirurgen kommer att tala med dig om bedövningen och hur den kommer att ges.
- Innan neurokirurgen ger Upstaza gör hen två små hål i din eller ditt barns skalle, ett på varje sida.

- Upstaza kommer sedan att infunderas genom dessa hål i fyra ställen i din eller ditt barns hjärna, i ett område som kallas putamen.
- Efter infusionen kommer de två hålen att stängas och du eller ditt barn kommer att genomgå en hjärnskanning.
- Du eller ditt barn kommer att behöva stanna kvar på eller i närheten av sjukhuset under några dagar för att övervaka återhämtningen och kontrollera om eventuella biverkningar tillstöter från operationen eller bedövningen.
- Läkaren kommer att träffa dig eller ditt barn på sjukhuset två gånger, cirka 1 vecka efter operationen och sedan 3 veckor efter operationen, för att fortsätta följa upp återhämtningen och för att kontrollera om eventuella biverkningar tillstött från operationen och behandlingen.

Om du eller ditt barn har fått för stor mängd av Upstaza

Eftersom detta läkemedel ges till dig eller ditt barn av en läkare är det osannolikt att du eller ditt barn kommer att få för mycket. Om det inträffar kommer läkare att behandla symtomen efter behov.

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

4. Eventuella biverkningar

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

Följande biverkningar kan förekomma med Upstaza:

Mycket vanliga (kan påverka fler än 1 av 10 personer)

- Dyskinesi (okontrollerbara ryckiga rörelser)
- Insomni (svårt att sova), irritabilitet

Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 personer)

- Ökning av salivproduktionen

Följande biverkningar kan förekomma vid operationen för att ge Upstaza:

Mycket vanliga (kan påverka fler än 1 av 10 personer)

- Lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- Läckage av vätska som omger hjärnan (så kallad ryggmärgsvätska) (möjliga symtom inkluderar huvudvärk, illamående och kräkningar, nacksmärta eller stelhet, förändrad hörsel, känsla av obalans, yrsel eller svindel)

Följande biverkningar kan förekomma inom de närmaste 2 veckorna efter operationen för att ge Upstaza, på grund av effekter av narkos eller operationen:

Mycket vanliga (kan påverka fler än 1 av 10 personer)

- Blödning i magtarmkanalen, diarré
- Feber, onormala andningsljud
- Lunginflammation
- Låg kaliumnivå i blodet
- Irritabilitet
- Hypotoni (lågt blodtryck)

Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 personer)

- Cyanos (blåaktig missfärgning av huden orsakad av brist på syre i blodet)
- Munsår
- Hypotermi (låg kroppstemperatur)
- Gastroenterit
- Dyskinesi (okontrollerbara ryckiga rörelser)

- Andningssvikt
- Trycksår, blöjkesem, hudutslag
- Tandutdragning
- Hypovolemisk chock (svår förlust av blod eller kroppsvätskor)

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Upstaza ska förvaras

The following information is intended for doctors only.

Upstaza kommer att förvaras på sjukhuset. Den måste förvaras och transporteras fryst vid ≤ -65 °C. Det tinas före användning och måste användas inom 6 timmar efter upptining. Det ska inte frysas in på nytt.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är eladokagen-exuparvovek. Varje 0,5 ml lösning innehåller $2,8 \times 10^{11}$ vektor genom av eladokagen-exuparvovek.

Övriga innehållsämnen är kaliumklorid, natriumklorid, kaliumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 ”Upstaza innehåller natrium och kalium”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Upstaza är en klar till lätt ogenomskinlig, färglös till svagt vit infusionsvätska, lösning, som levereras i en genomskinlig injektionsflaska av glas.

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

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. (Irland)
+353 (0)1 447 5165

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

medinfo@ptcbio.com

Denna bipacksedel ändrades senast .

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Instruktioner om beredning, administrering, åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering och kassering av Upstaza

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk. Detta läkemedel ska endast infunderas med SmartFlow-ventrikelkanyl.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas innan läkemedlet hanteras eller administreras

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade virus. Under beredning, administrering och kassering ska personlig skyddsutrustning (inklusive skyddsrock, skyddsglasögon, skyddsmask och handskar) bäras när eladokagen-exuparovek och material som har varit i kontakt med lösningen (avfall i fast och flytande form) hanteras.

Upptining på sjukhusapoteket

- Upstaza levereras fryst till apoteket och måste förvaras i ytterkartongen vid ≤ -65 °C tills det bereds för användning.
- Upstaza ska hanteras aseptiskt under sterila förhållanden.
- Låt den frysta injektionsflaskan med Upstaza tina upprätt vid rumstemperatur tills innehållet är helt upptinat. Vänd injektionsflaskan försiktigt upp och ned cirka 3 gånger, skaka INTE.
- Inspektera Upstaza efter blandning. Om partiklar, grumlighet eller missfärgning syns ska produkten inte användas.

Förberedelse före administrering

- Överför injektionsflaskan, sprutan, nålen, sprutlocket, sterila påsar eller sterila omslag samt etikett för märkning till det biologiska säkerhetsskåpet (BSC), i enlighet med sjukhusets rutiner för överföring och användning av den fyllda sprutan i den planerade operationssalen. Använd sterila handskar och annan personlig skyddsutrustning (inklusive skyddsrock, skyddsglasögon och skyddsmask) enligt normala rutiner för BSC-arbete.
- Öppna 5 ml-sprutan [5 ml, spruta av polypropen med latexfri elastomerkolv, smord med silikonolja av medicinsk kvalitet] och märk sprutan enligt apotekets rutiner och lokala föreskrifter.
- Anslut 18- eller 19-gauge filternålen [18- eller 19-gauge, 1,5 tum, rostfritt stål, 5 µm filternålar] till sprutan.
- Dra upp hela innehållet från injektionsflaskan med Upstaza i sprutan. Vänd injektionsflaskan och sprutan upp och ned och dra delvis upp eller vinkla nålen efter behov för att maximera uppdragning av produkten.

- Dra upp luft i sprutan så att nålen töms på produkten. Ta försiktigt bort nålen från 5 ml--sprutan som innehåller Upstaza. Töm sprutan på luft tills det inte finns någon luftbubbla och sätt på locket på sprutan.
- Lägg sprutan i en steril plastpåse (eller flera påsar enligt sjukhusets standardrutiner) och placera i en lämplig sekundär behållare (t.ex. kylare av hårdplast) för leverans till operationssalen vid rumstemperatur. Användning av sprutan (dvs. anslutning av sprutan till sprutpumpen och start av fyllning av kanylen) ska påbörjas inom 6 timmar efter att produkten har tinats.

Administrering i operationssalen

- Anslut sprutan som innehåller Upstaza ordentligt till SmartFlow-ventrikelkanylen.
- Installera Upstaza-sprutan i en infusionspump som är kompatibel med 5 ml-sprutan. Pumpa Upstaza med infusionspumpen vid 0,003 ml/min tills den första droppen Upstaza kan ses från nålspetsen. Stoppa och vänta tills det är klart för infusion.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet och vid oavsiktlig exponering

- Oavsiktlig exponering för eladokagen-exuparvovek, inklusive kontakt med hud, ögon och slemhinnor, ska undvikas.
- I händelse av exponering för huden måste det berörda området rengöras noggrant med tvål och vatten i minst 5 minuter. I händelse av exponering för ögonen måste det berörda området sköljas grundligt med vatten i minst 5 minuter.
- I händelse av nålsticksskada måste det berörda området rengöras noggrant med tvål och vatten och/eller ett desinfektionsmedel.
- Allt oanvänt eladokagen-exuparvovek eller avfallsmaterial ska kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för läkemedelsavfall. Eventuellt spill ska torkas bort med absorberande kompress och desinficeras med virusdödande medel (blekmedelslösning) följt av våtservetter med sprit.
- Efter administrering anses risken för utsöndring vara låg. Det rekommenderas att vårdgivare och patientfamiljer informeras om och följer lämpliga försiktighetsåtgärder för hantering av patientens kroppsvätskor och avfall i 14 dagar efter administrering av eladokagen-exuparvovek (se produktresumén avsnitt 4.4).

Dosering

Behandlingen ska ges på en klinik som är specialiserad på stereotaktisk neurokirurgi, av en kvalificerad neurokirurg under kontrollerade aseptiska förhållanden.

Patienterna kommer att få en total dos på $1,8 \times 10^{11}$ vg administrerad som fyra 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) infusioner (två per putamen).

Doseringen är densamma för hela populationen som omfattas av indikationen.

Administreringssätt

Intraputaminal användning.

Administrering av Upstaza kan orsaka läckage av cerebrospinalvätska efter operationen. Patienter som genomgår behandling med Upstaza ska övervakas noggrant efter administrering.

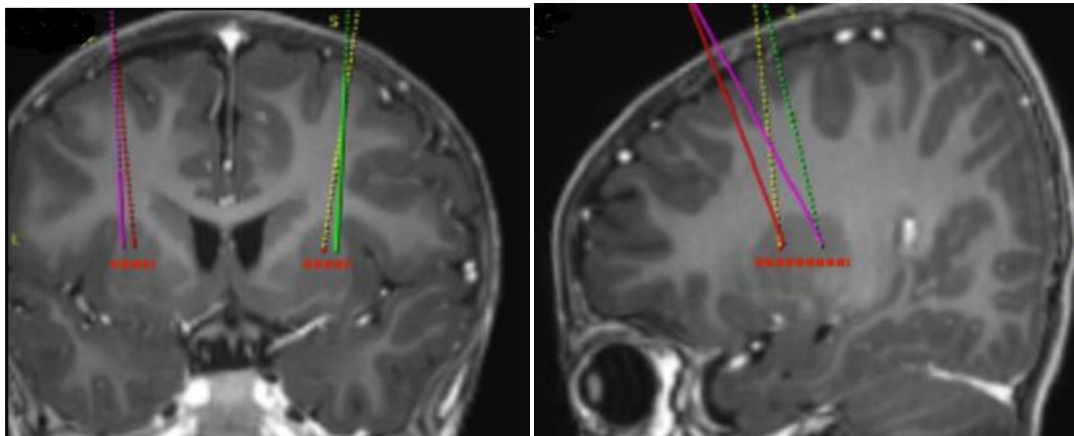
Neurokirurgisk administrering

Upstaza tillhandahålls i en injektionsflaska för engångsbruk. Infusionsvätskan administreras genom bilaterala intraputaminala infusioner vid ett kirurgiskt ingrepp på två ställen per putamen. Fyra separata infusioner av samma volym tillförs till höger främre putamen, högre bakre putamen, vänster främre putamen och vänster bakre putamen.

Följ stegen nedan för att administrera Upstaza:

- Målställena för infusionen definieras enligt stereotaktisk neurokirurgisk standardpraxis. Upstaza administreras som en bilateral infusion (2 infusioner per putamen) med en intrakraniell kanyl. De 4 slutliga fyra målen för varje bana ska definieras som 2 mm dorsal till (ovan) de främre och bakre målpunkterna i det mitthorisontella planet (figur 1).

Figur 1 Fyra målpunkter för infusionsställen



- När den stereotaktiska registreringen är klar ska ingångspunkten på skallen markeras. Kirurgisk öppning genom skallben och dura ska utföras.
- Infusionskanylen placeras vid målpunkten i putamen med hjälp av stereotaktiska verktyg baserat på den beräknade banan. Observera att placering av infusionskanyl och infusion utförs separat för varje putamen.
- Upstaza infunderas med en hastighet på 0,003 ml/min vid var och en av de 2 målpunkterna i vardera putamen; 0,08 ml Upstaza infunderas per putaminalt ställe, vilket ger 4 infusioner med en total volym på 0,320 ml (eller $1,8 \times 10^{11}$ vg).
- Med början vid det första målstället förs kanylen in genom ett borrhål i putamen och dras sedan långsamt tillbaka, varvid 0,08 ml Upstaza fördelas längs den planerade banan för att optimera distributionen över putamen.
- Efter den första infusionen dras kanylen tillbaka och förs sedan in igen vid nästa målpunkt och samma procedur upprepas för de andra tre målpunkterna (anterior och posterior för varje putamen).
- Efter neurokirurgiska standardprocedurer genomgår patienten sedan en postoperativ datortomografiundersökning för att säkerställa att det inte förekommer några komplikationer (dvs. blödning).
- Patienten måste ligga i närheten av sjukhuset där ingreppet utfördes under minst 48 timmar efter ingreppet. Patienten kan komma hem efter ingreppet, baserat på behandlande läkares råd. Vården efter behandlingen ska hanteras av remitterande barnneurolog och neurokirurg. Patienten ska ha en uppföljning 7 dagar efter operationen för att säkerställa att inga komplikationer har uppstått. Ett andra uppföljningsbesök ska äga rum två veckor senare (dvs. tre veckor efter operationen) för att övervaka återhämtning efter operationen och förekomst av biverkningar.
- Patienter kommer att erbjudas att delta i ett register för att ytterligare utvärdera den långvariga säkerheten och effekten av behandlingen under normala kliniska förhållanden.