VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ genamengisferjur /0,5 ml innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Eladocagen exuparvovec er genalyf sem tjáir hAADC (human aromatic L-amino acid decarboxylase) ensími. Þetta er raðbrigða genaferja úr adeno-tengdri veiru af sermisgerð 2 (adeno-associated virus serotype 2 (AAV2)) sem er ekki eftirmyndandi og inniheldur cDNA úr DDC (human dopa decaroboxylase) geninu sem stjórnast af snemmbúnu stýrisvæði stórfrumuveiru (cytomegalovirus immediate-early promoter).

Eladocagen exuparvovec er framleitt í nýrnafrumum úr fósturvísum manna, með raðbrigðaerfðatækni.

2.2 Innihaldslýsing

Hvert hettuglas með stökum skammti inniheldur $2,8 \times 10^{11}$ genamengisferjur (vector genome [vg]) af eladocagen exuparvoveci í 0,5 ml útdraganlegu rúmmáli af lausn. Hver ml af lausn inniheldur $5,6 \times 10^{11}$ vg af eladocagen exuparvovec

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn.
Eftir þiðnun er innrennslislyfið, lausnin tær eða lítillega ógegnsær, litlaus eða lítillega hvítleitur vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Upstaza er ætlað til meðferðar fyrir sjúklinga á aldrinum 18 mánaða og eldri sem eru með skort á arómatískum L-amínósýrudekarboxýlasa (aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC) sem hefur verið staðfestur klínískt, sameindafræðilega og erfðafræðilega, með verulega svipgerð (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal veitt á meðferðarsetri sem sérhæfir sig í þrívíddarmiðuðum taugaskurðlækningum (stereotactic neurosurgery), af viðurkenndum taugaskurðlækni að viðhafðri smitgát.

Skammtar

Sjúklingar munu fá $1,8 \times 10^{11}$ vg heildarskammt, sem er gefinn í fjórum 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) innrennslisgjöfum (tveimur í hvort gráhýði).
Skammtar eru þeir sömu fyrir alla sem falla undir ábendinguna.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn
Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun eladocagen exuparvovecs hjá börnum yngri en 18 mánaða. Engar upplýsingar liggja fyrir.
Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum 12 ára og eldri. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun eladocagen exuparvovec hjá þessum sjúklingum. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1. Ekki skal breyta skammtastærðum.

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi
Öryggi og verkun eladocagen exuparvovecs hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi hefur ekki verið metið.

Ónæmissvörun
Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi eða verkun hjá sjúklingum sem fyrir meðferð voru með magn mótefna gegn AAV2 > 1:50 (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Til notkunar í gráhýði.

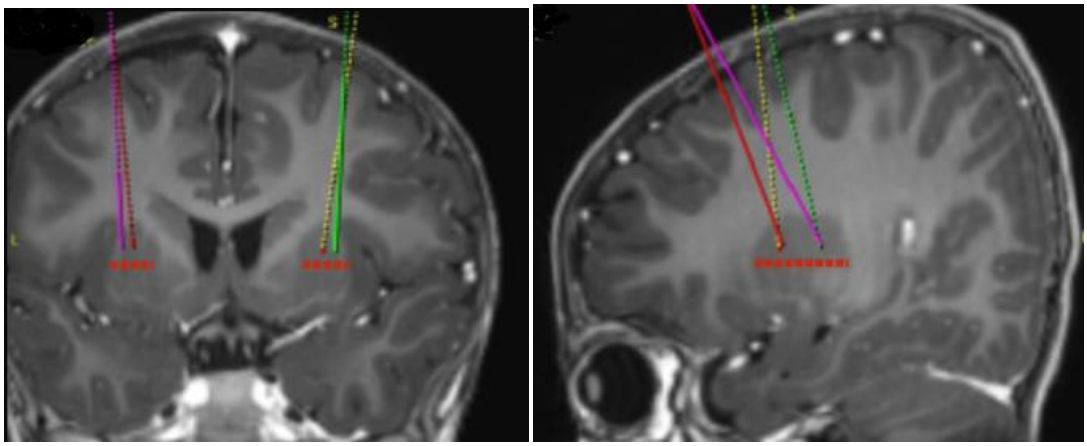
Undirbúningur
Upstaza er sæft innrennslislyf, lausn sem þarf að þíða og undirbúa í apóteki sjúkrahússins fyrir gjöf.

Sjá ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning, gjöf, viðbrögð vegna útsetningar fyrir slysni og förgun Upstaza í kafla 6.6.

Gjöf með taugaskurðaðgerð
Upstaza er í einnota hettuglasi og er gefið með innrennsli í gráhýði beggja megin, í einni skurðaðgerð, á tveimur stöðum í hvort gráhýði. Fjögur aðskilin innrennsli, öll með sama rúmmál, eru gefin í hægra fremra gráhýði, hægra aftara gráhýði, vinstra fremra gráhýði og vinstra aftara gráhýði.
Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um röð af innrennslisgjöfum Upstaza með skurðaðgerð.

Markstaðir fyrir innrennslisgjafir eru skilgreindir samkvæmt stöðluðum aðferðum þrívíddarmiðaðra í taugaskurðlækninga. Upstaza er gefið með innrennsli beggja megin (2 innrennslisgjafir í hvort gráhýði), með holnál innan höfuðkúpu. Endanlegu takmörkin 4 fyrir hverjan feril skal skilgreina sem 2 mm baklægt við (ofan við) fremri og aftari markpunktana á mið-láréttu sniði (mynd 1).

Mynd 1 Fjórir markpunktar fyrir innrennslisstaði



- Eftir að þrívíddarmiðuð skráning hefur verið framkvæmd, skal merkja innkomustað á höfuðkúpu. Opna skal aðgang gegnum höfuðkúpu og heilabast með skurðaðgerð.

- Innrennslisholnálinni er komið fyrir á tilgreinda staðnum í gráhýði með þrívíddarmiðuðum tækjum samkvæmt skipulögðu ferlunum. Tekið skal fram að innrennslisholnál er komið fyrir og innrennsli gefið í hvort gráhýði fyrir sig.

- Upstaza er gefið með innrennslishraða 0,003 ml/mín. í hvorn af markpunktunum 2 í hvoru gráhýði; 0,08 ml af Upstaza er gefið með innrennsli á hvern stað í gráhýði, þ.e.a.s. 4 innrennslisgjafir og heildarrúmál 0,320 ml (eða $1,8 \times 10^{11}$ vg).

- Þegar byrjað er á fyrsta markstaðnum er holnálinni stungið inn gegnum litla holu sem gerð er í höfuðkúpu (burr hole) inn í gráhýðið og hún síðan dregin rólega til baka, til að dreifa 0,08 ml af Upstaza eftir skipulagða ferlinum til að hámarka dreifingu í gráhýðinu.

- Eftir fyrstu innrennslisgjöfina er holnálin dregin út og síðan sett aftur inn á næsta markpunkti og sama aðgerð þannig endurtekin á hinum 3 markpunktunum (framan til og aftan til í hvoru gráhýði).

- Eftir sáralokun samkvæmt stöðluðu verklagi taugaskurðlækninga, fer sjúklingurinn í heilamyndatöku (segulsneiðmyndatöku [MRI] eða tölvusneiðmyndatöku [CT]) eftir aðgerð til þess að tryggja að ekki séu neinir fylgikvillar (þ.e. blæðing).

- Sjúklingurinn verður að vera í námunda við sjúkrahúsið, þar sem aðgerðin var framkvæmd, í að lágmarki 48 klukkustundir eftir aðgerðina. Sjúklingurinn getur farið heim, eftir aðgerðina, samkvæmt ráðleggingum meðferðarlæknisins. Meðferð eftir aðgerð skal vera í umsjón taugaskurðlæknis og tilvísandi taugalæknis. Sjúklingurinn skal koma í fyrstu endurkomu 7 dögum eftir skurðaðgerðina til þess að tryggja að engir fylgikvillar hafi komið fyrir. Önnur endurkoma skal vera 2 vikum seinna (þ.e. 3 vikum eftir skurðaðgerðina) til eftirlits með bata eftir skurðaðgerðina og því hvort aukaverkanir hafi komið fyrir.

- Sjúklingum verður boðið að verða skráðir í gagnagrunn til að meta frekar langtímaöryggi og árangur meðferðarinnar við venjulegar klínískar starfsvenjur.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu / virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ávallt skal viðhafa viðeigandi smitgát við undirbúningur og innrennslisgjöf Upstaza.

Eftirlit

Fylgjast á grannt með sjúklingum sem gangast undir genameðferðir með tilliti til fylgikvilla sem gætu fylgt aðgerð, fylgikvilla sem tengjast undirliggjandi sjúkdómi, og áhættu sem tengist svæfingu á tímabilinu í kringum aðgerðina. Sjúklingar gætu fundið fyrir versnun sjúkdómseinkenna AADC skortsins vegna skurðaðgerðarinnar og svæfingarinnar (sjá kafla 4.8).

Sjálfvirk og serótónvirk sjúkdómseinkenni AADC geta varað áfram eftir meðferð með eadocagen exuparvovec.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ónæmissvörun

Engin reynsla er af notkun eladocagene exuparvovecs hjá sjúklingum með and-AAV2 mótefnastyrk > 1:50 fyrir meðferð.

Heila- og mænuvökvaleki

Heila- og mænuvökvaleki á sér stað þegar rof eða gat er til staðar á himnunum sem umlykja heilann og mænuna, þannig að heila- og mænuvökvi rennur út. Upstaza er gefið með innrennsli í gráhýði beggja megin í gegnum litlar holur sem gerðar eru á höfuðkúpuna og þess vegna getur heila- og mænuvökvaleki komið fyrir eftir aðgerð. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem gangast undir meðferð með eladocagen exuparvoveci með tilliti til heila- og mænuvökvaleka eftir gjöf lyfsins, sérstaklega í ljósi hættunnar á heilahimnubólgu og heilabólgu.

Hreyfitruflun

Sjúklingar með AADC-skort geta haft aukið næmi fyrir dópamíni, vegna langvinns dópamínskorts þeirra. Tilkynnt hefur verið um hreyfitruflun hjá 26/30 sjúklingum eftir meðferð með eladocagen exuparvoveci (sjá kafla 4.8). Tilfelli hreyfitruflunar stafa af næmi fyrir dópamíni og hefjast yfirleitt 1 mánuði eftir gjöf genameðferðar og fækkar smám saman á nokkrum mánuðum. Tilfelli hreyfitruflana voru meðhöndluð með hefðbundinni læknismeðferð, s.s. dópamínblokkameðferð (t.d. risperidóni) (sjá kafla 5.1).

Hætta á veirulosun (shedding)

Hætta á losun er talin vera lítil vegna mjög takmarkaðrar altækrar dreifingar eladocagen exuparvovecs (sjá kafla 5.2). Til öryggis skal ráðleggja sjúklingum/umönnunaraðilum að meðhöndla úrgangsefni sem til falla frá sáraumbúðum og/eða líkamsvessum (tárum, blóði, nefrennsli og heila- og mænuvökva) á viðeigandi hátt, sem getur falist í að geyma úrgang í innsigluðum pokum fyrir förgun og að sjúklingar/umönnunaraðilar noti hanska þegar skipt er um umbúðir og úrgangi fargað. Fylgja skal þessum varúðarreglum í 14 daga eftir gjöf eladocagen exuparvovecs. Mælt er með því að sjúklingar/umönnunaraðilar noti hanska þegar skipt er um umbúðir og úrgangi fargað, sérstaklega ef um þungun, brjóstagjöf eða ónæmisbrest er að ræða hjá umönnunaraðila.

Gjöf blóðs, líffæra, vefja eða frumna

Sjúklingar sem fá meðferð með Upstaza mega ekki að gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu.

Natríum og kalíum innihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Ekki er búist við milliverkunum vegna mjög takmarkaðrar altækrar dreifingar eladocagen exuparvovecs.

Bólusetningar

Ekki hefur verið tilkynnt um milliverkanir milli almennra bólusetninga og gjöf genameðferða. Heilbrigðisstarfsmaður skal ákveða hvort nauðsynlegt er að endurskoða bólusetningaráætlun sjúklings.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Vegna þess að altæk útsetning er ekki til staðar og lífdreifing til kynkirtla er hverfandi, er hættan á dreifingu í kímlínufrumur lítil.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun eladocagen exuparvovecs á meðgöngu. Ekki hafa verið gerðar dýrarannsóknir á áhrifum eladocagen exuparvovecs á æxlun (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort eladocagen exuparvovec skilst út í brjóstamjólk.
Eladocagen exuparvovec frásogast ekki út í blóðrásina eftir notkun í gráhýði og ekki er búist við neinum áhrifum á börn sem eru á brjósti.

Frjósemi

Engar klínískar eða forklínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif eladocageneexuparvovecs á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Upplýsingar um öryggi eru úr 3 opnum klínískum rannsóknum þar sem eladocagen exuparvovec var gefið 30 sjúklingum með AADC-skort, á aldrinum 19 mánaða til 8,5 ára þegar lyfið var gefið. Miðgildi tímalengdar eftirfylgni með sjúklingunum var 59,3 mánuðir (að lágmarki 11,8 mánuður og að hámarki 5,7 ár). Tuttugu og sjö sjúklingar sem fengu meðferð í klínískum rannsóknum skráðu sig í langtímaeftirfylgnirannsókn. Tímalengd eftirfylgni frá gjöf genameðferðarinnar var á bilinu 51,6 mánuðir til 126,5 mánuðir (u.þ.b. 4,3 ár til 10,5 ár).
Algengasta aukaverkunin var hreyfitruflun, en hún var tilkynnt hjá 24 sjúklingum (85,7%) og var algeng á fyrstu 2 mánuðunum eftir meðferð.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp í töflu 1. Aukaverkanirnar eru taldar upp samkvæmt flokkun eftir líffærum og eftirfarandi tíðniflokkun: Mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1 Aukaverkanir sem komu fyrir hjá ≥2 sjúklingum í 3 opnum klínískum rannsóknum (n = 30)

Flokkun eftir líffærum	**Mjög algengar**	**Algengar**
Efnaskipti og næring		Erfiðleikar við fæðuinntöku
Geðræn vandamál	Erfiðleikar við að festa svefn	Ertinæmi
Taugakerfi	Hreyfitruflun	
Meltingarfæri		Aukið munnvatnsrennsli

Tafla 2 Aukaverkanir tengdar taugaskurðaðgerð sem komu fyrir hjá ≥2 sjúklingum í 3 opnum klínískum rannsóknum (n=30)

Flokkun aukaverkunar	**Mjög algengar**
Blóð og eitlar	Blóðleysi
Taugakerfi	Heila- og mænuvökvaleki[a]

[a] Getur falið í sér sýndarmengishaul

Tafla 3 Aukaverkanir tengdar svæfingu og tímabili í eftir aðgerð sem komu fyrir hjá ≥2 sjúklingum innan við ≤2 vikum eftir gjöf í 3 opnum klínískum rannsóknum (n=30)

Flokkun aukaverkunar	**Mjög algengar**	**Algengar**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnabólga	Maga- og garnbólga
Efnaskipti og næring	Blóðkalíumlækkun	
Geðræn vandamál	Ertinæmi	
Taugakerfi		Hreyfitruflun
Hjarta		Blámi
Æðar	Lágþrýstingur	Blóðtapslost
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Öndunarbilun
Meltingarfæri	Blæðing í efri hluta meltingarvegar, niðurgangur	Sáramyndun í munni
Húð og undirhúð	Þrýstingssár	Húðbólga á bleyjusvæði, útbrot
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti, öndun hljómar óeðlilega	Lágur líkamshiti
Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir		Tanndráttur

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hreyfitruflun
Greint var frá tilvikum hreyfitruflunar hjá 26 (86,7%) þátttakenda (sjá kafla 4.4).
Af 37 tilvikum hreyfitruflunar var hreyfitruflunin væg eða miðlungsmikil í 35 tilvikum, en veruleg í 2 tilvikum. Í meirihluta tilvika gekk hreyfitruflunin til baka á um það bil 2 mánuðum og í öllum tilvikum innan 7 mánaða frá upphafi sjúkdómseinkenna. Meðaltíminn fram að upphafi hreyfitruflunar var 25 dagar frá genameðferð. Hreyfitruflunartilvik voru meðhöndluð með hefðbundinni læknismeðferð, svo sem anddópamínvirkri meðferð.
Eftir markaðssetningu hefur orðið vart við hreyfitruflanir sem vöruðu lengur en í 7 mánuði áður en einkenni gengu til baka.

Ónæmissvörun
Sjúklingum með and-AAV2 mótefnatítra <1:1200 var leyft að taka þátt í klínísku rannsóknunum. Hinsvegar voru allir sjúklingar sem fengu eladocagen exuparvovec með and-AAV2 títra sem voru 1:50 eða lægri, fyrir meðferð. Eftir meðferð voru flestir þátttakendanna (n = 20) jákvæðir fyrir and-AAV2 mótefnum að minnsta kosti einu sinni á fyrstu 12 mánuðunum. Yfirleitt náði títri mótefna jafnvægi eða minnkað með tímanum. Engin sérstök áætlun um eftirfylgni til að finna hugsanleg ónæmissvörunarviðbrögð var í neinum af klínísku rannsóknunum en ekki var greint frá að tilvist and-AAV2 mótefna í klínísku rannsóknunum tengdist aukningu á alvarleika, fjölda aukaverkana eða minni verkun.
Engin reynsla er af notkun eladocagen exuparvovecs hjá sjúklingum með and-AAV2 mótefnastyrk > 1:50 fyrir meðferð.
Ónæmissvörun við aðflutta geninu og frumuónæmissvörun voru ekki mældar.

Heila- og mænuvökvaleki

Þrír sjúklingar sem fengu eladocagen exuparvovec í klínískum rannsóknum urðu fyrir heila- og mænuvökvaleka. Einn sjúklingur tilkynnti um tvö aðskilin tilvik sem alvarlegar aukaverkanir sem hugsanlega tengdust skurðaðgerðinni, en engin önnur tilvik voru alvarleg.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Hætta á ofskömmtun er ólíkleg vegna stýrðrar gjafar í taugaskurðaðgerð. Engin klínísk reynsla er fyrir hendi af ofskömmtun eladocagen exuparvovecs. Ef um ofskömmtun er að ræða er mælt með meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð, eftir því sem meðferðarlæknir metur þörf á. Mælt er með nánu klínísku eftirliti með sjúklingnum og eftirliti með rannsóknaniðurstöðum (þ.m.t. heildartalningu blóðkorna ásamt deilitalningu og heildarmælingu efnaskiptaþátta (comprehensive metabolic panel)) fyrir altækt ónæmissvar. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um útsetningu fyrir slysni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ensím; ATC-flokkur: A16AB26

Verkunarháttur

AADC skortur er meðfædd villa í myndun taugaboðefnis, sem erfist víkjandi (autosomal recessive) í dópadekarboxýlasa (*DDC*) geninu. *DDC* genið kóðar fyrir AADC ensíminu, sem umbreytir L-3,4-díhýdroxýfenýlalaníni (L-DOPA) í dópamín. Stökkbreytingar á *DDC* geninu leiða til þess að AADC ensímvirkni minnkar eða hverfur. Það leiðir til þess að dópamínþéttni minnkar og að flestir sjúklingar með AADC-skort nái ekki helstu þroskaáföngum.

Eladocagen exuparvovec er genameðferð sem byggist á notkun raðbrigða AAV2 genaferju sem inniheldur manna-cDNA fyrir *DDC* genið. Eftir innrennslisgjöf inn í gráhýðið leiðir lyfið til tjáningar AADC ensímsins og eftirfarandi myndunar dópamíns og í framhaldi af því þroska hreyfigetu hjá sjúklingum með AADC-skort sem fá meðferð.

Lyfhrif

Upptaka L-6-[^{18}F] flúor-3, 4-díhýdroxýfenýlalanín (^{18}F-DOPA) í miðtaugakerfið
Mæling á upptöku ^{18}F-DOPA í gráhýði með mynd úr jáeindaskanna (positron emission tomography, PET) eftir meðferð er hlutlæg mæling á de novo dópamínmyndun í heilanum og metur árangur og stöðugleika veiruleiðslu *DDC* gensins með tímanum. Hjá flestum sjúklingum var smávægileg aukning á PET-sértækri upptöku viðvarandi. Aukning var greinileg strax eftir 6 mánuði, hafði aukist meira 12 mánuðum eftir meðferð og hélst í að minnsta kosti 5 ár.

Table 4 Prósentubreyting frá upphafsgildi í upptöku á ^{18}F-DOPA eftir eladocagen exuparvovec meðferð (rannsóknir AADC-010 og AADC-011)

Tímapunktur	**Mánuður 12 (n=19)**	**Mánuður 24 (n=17)**	**Mánuður 60 (n=11)**
PET-sértæk upptaka **% breyting frá upphafsgildi**	220,3	261,39	287,88

Verkun og öryggi

Verkun Upstaza genameðferðar var metin í 2 klínískum rannsóknum (AADC-010, AADC-011). Samtals tóku þessar 2 klínísku rannsóknir til 22 sjúklinga með verulegan AADC-skort, sem greindur var á minnkaðri hómóvanillínsýru og 5-hýdroxýindolediksýru og hækkaðri þéttni L-DOPA í heila- og mænuvökva, stökkbreytingum á báðum samsætum *DDC* gensins og klínískum einkennum AADC-skorts (þ.m.t. þroskaseinkun, slekju, vöðvaspennutruflun og augnvöðvakreppu (oculogyric crisis, OGC). Þessir sjúklingar höfðu ekki náð áföngum fyrir hreyfiþroska við upphaf rannsóknarinnar, þ.m.t. að geta setið, staðið eða gengið, sem samsvarar verulegri svipgerð. Sjúklingar fengu meðferð með heildarskammti sem var $1,8 \times 10^{11}$ vg (N = 13) eða $2,4 \times 10^{11}$ vg (N = 9) í einni skurðaðgerð. Niðurstöður varðandi breytur fyrir verkun og öryggi voru svipaðar eftir þessar 2 skammtastærðir. Gögnum eftir mánuð 60 í rannsókn AADC-010 og eftir mánuð 12 í rannsókn AADC-011, var safnað í langtímaeftirfylgnirannsókninni AADC-1602 eins og fram kemur hér að neðan.Rannsókn AADC-CU/1601 var framkvæmd samkvæmt eldra framleiðsluferli meðferðarinnar. Þessi rannsókn náði til 8 sjúklinga og sýndi fram á svipaðar niðurstöður þar sem ávinningur hélst í allt að 126,5 mánuði.

Hreyfigeta
Árangur m.t.t. áfanga í hreyfigetu var metinn samkvæmt 2. útgáfu af Peabody mælikvarða á hreyfiþroska (Peabody Developmental Motor Scale, version 2, PDMS-2). Með PDMS-2 mælikvarðanum er gert mat á hreyfiþroska barna, allt að 5 ára að aldri, og bæði grófhreyfingar og fínhreyfingar metnar og notaðir eru þættir sem eru sérstaklega gerðir til að meta árangur m.t.t. áfanga í hreyfigetu. Hreyfigetuþættir á PDMS-2 mælikvarðanum voru valdir til þess að greina fjölda sjúklinga sem náðu að minnsta kosti eftirfarandi áföngum (Góð tök á hreyfingunni – 2 stig): 1) full stjórn á höfði (setið með stuðningi við mjaðmir og höfðinu haldið uppréttu á meðan því er snúið til að fylgja eftir leikfangi í 8 sekúndur), 2) setið án aðstoðar (setið án aðstoðar og jafnvægi viðhaldið í sitjandi stöðu í 60 sekúndur), 3) staðið með stuðningi (stigin a.m.k. 4 skref til skiptis með sitt hvorum fæti, annaðhvort á staðnum eða áfram, með hendur rannsakandans um búk barnsins) og 4) gengið með aðstoð (gengin a.m.k. 8 skref til skiptis með sitt hvorum fæti, með rannsakanda við hlið sjúklingsins sem heldur aðeins um aðra hönd barnsins).

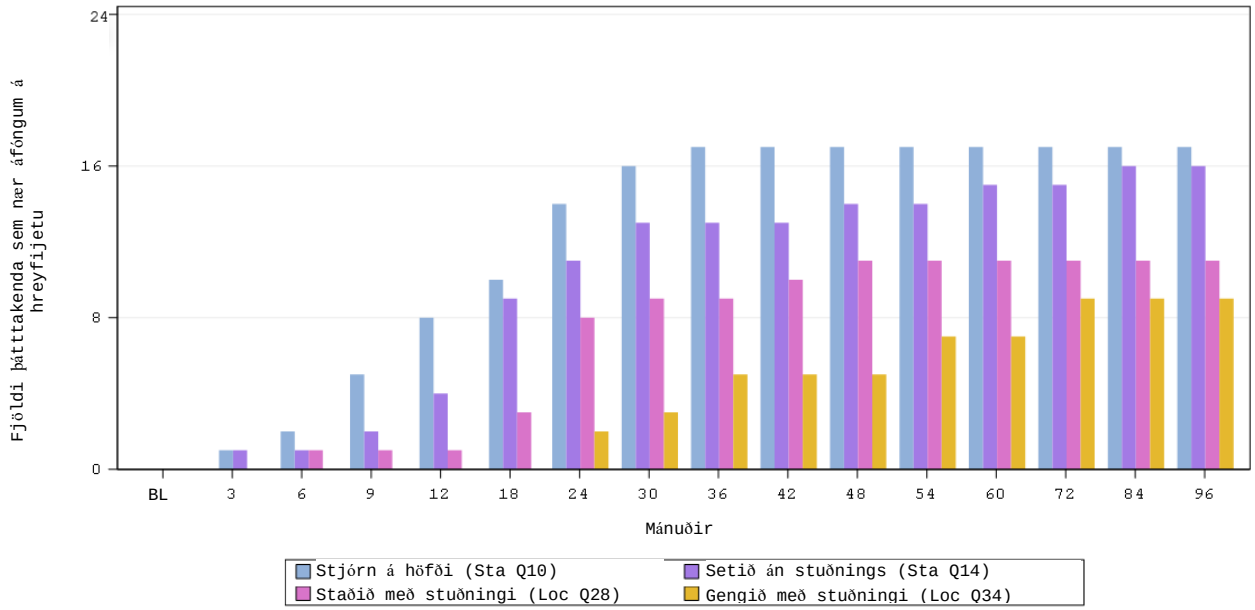
Í töflu 5 er tekin saman aðalgreining, sem metur fjölda sjúklinga sem sem sýndu ávinning í lykiláföngum í hreyfigetu (Góð tök á hreyfingunni), í mánuði 24, mánuði 60 og mánuði 96 eftir genameðferð.

Meðferð með eladocagen exuparvoveci sýndi ávinning í áföngum í hreyfigetu sem náðust allt frá 3 mánuðum eftir aðgerð. Lykiláfangar í hreyfigetu náðust áfram eða var viðhaldið umfram 24 mánuði og í allt að 96 mánuði, sem samsvarar eftirfylgni í 8 ár (mynd 2).

Tafla 5 Samanlagður fjöldi þátttakenda sem náðu PDMS-2 áföngum í hreyfigetu (góð tök á hreyfingunni) í mánuði 24, mánuði 60, mánuði 96) (Rannsóknir AADC-010, AADC-011 og AADC-1602; N=22)

	Fjöldi þátttakenda (%)		
Áfangi í hreyfigetu / mánuður	**Mánuður 24**	**Mánuður 60**	**Mánuður 96**
Full stjórn á höfði	14 (64)	17 (77)	17 (77)
Setið án aðstoðar	11 (50)	15 (68)	16 (73)
Staðið með stuðningi	8 (36)	11 (50)	11 (50)
Gengið með aðstoð	2 (9)	7 (32)	9 (41)

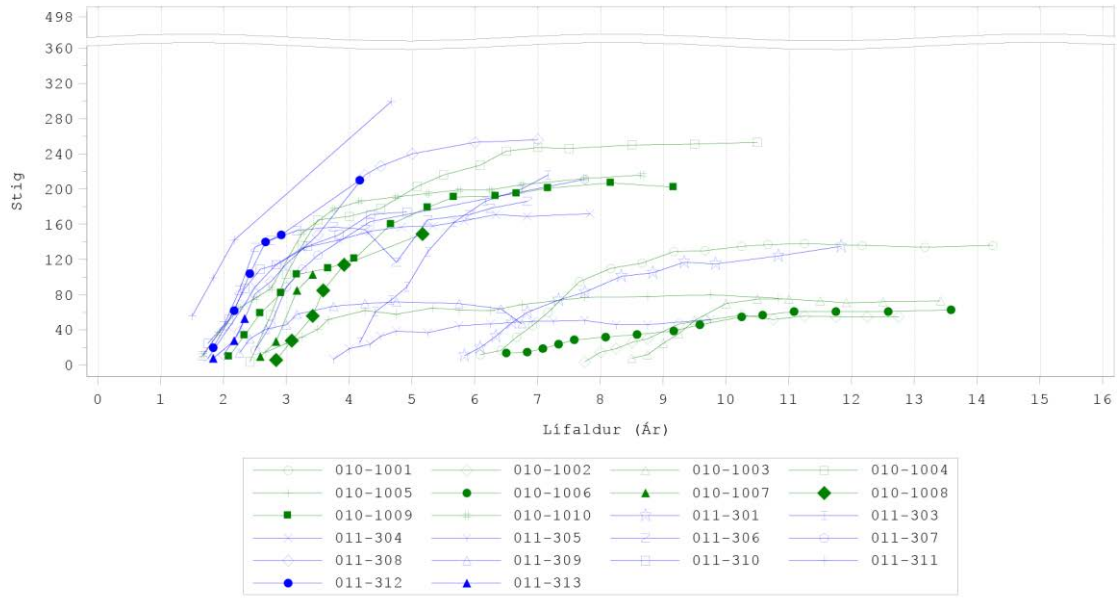
Mynd 2 **Samanlagður fjöldi þátttakenda sem sýndi ávinning í áföngum í hreyfigetu (góð tök á hreyfingunni) fram að mánuði 96 (Rannsóknir AADC-010, AADC-011 og AADC-1602)**



Heildarstig á PDMS-2 mælikvarðanum

Heildarstig á PDMS-2 mælikvarðanum voru mæld sem aukaendapunktur í gegnum allar klínísku rannsóknirnar. Hámarks stig PDMS-2 eru 450–482, en það veltur á aldri (<12 mánuðir eða > 12 mánuðir). Allir þátttakendur sem fengu meðferð með eladocagen exuparvoveci sýndu með tímanum hækkun á meðalheildargildi á PDMS-2 mælikvarðanum frá grunngildi, en einhver ávinningur kom fram eftir allt frá 3 mánuðum (mynd 3). Meðaltal minnstu fervika fyrir breytingar frá grunngildi á heildargildi PDMS-2 mælikvarðans var 77,9 stig í mánuði 12, 111,6 stig í mánuði 24, 138,2 stig í mánuði 60 og 143,3 stig í mánuði 96. Sjúklingar sem fá eladocagen exuparvoveci þegar þeir eru yngri sýna hraðari svörun við meðferðinni og virðast ná hærra lokastigi.

Mynd 3 **Meðalheildargildi á PDMS-2 mælikvarðanum eftir komum til læknis – út 96. mánuð (Rannsóknir AADC-010, AADC-011 og AADC-1602; N=22)**



Eftirfarandi gögnum var safnað sem aukaendapunktar í klínísku rannsóknunum.

Vitsmunastarfsemi og samskiptahæfileikar
Bayley-III, , staðlað mat á vitsmunaþroska, málþroska og hreyfiþroska fyrir ungabörn og smábörn (1-42 mánaða), var notað í rannsóknum AADC-010 og AADC-011 til að meta vitsmuna- og málþroska. Undirkvarði fyrir málsþroska samanstendur af skilningi og tjáningu.

Með tímanum sýndu allir þátttakendur viðvarandi og áframhaldandi hækkun á skori fyrir meðalvitsmunaþroska og heildarmálþroska, sem samanstendur af samanlögðum stigum fyrir skilning og tjáningu. Hrátt heildarskor á undirkvarða fyrir vitsmunastarfsemi var að meðaltali 12,41 (N=22). Breyting á meðaltali minnstu fervika frá grunngildi vitsmunaþroska sýndi aukningu um 12,4 í mánuði 12, 16,5 í mánuði 24, 23,3 í mánuði 60 og 25,0 í mánuði 96. Hrátt heildarskor á undirkvarða fyrir málþroska við grunngildi var að meðaltali 18,09 (N=22). Breyting á meðaltali minnstu fervika frá grunngildi heildarskors fyrir málþroska var aukning um 7,9 í mánuði 12, 10,4 í mánuði 24, 15,0 í mánuði 60 og 17,8 í mánuði 96.

Líkamsþyngd
Átján af 19 þátttakendum (95%) viðhéldu (47%, 9 þátttakendur) eða juku (47%, 9 þátttakendur) líkamsþyngd sína yfir 12 mánaða tímabil í samræmi við kyn og vaxtarkúrfu fyrir viðeigandi aldur.

Slekja (hypotonia), vöðvaspennutruflun í útlimum, vöðvaspennutruflun orsökuð af áreiti
Eftir genameðferð lækkaði hlutfall þátttakenda með einkenni slekju úr 80,0% við upphafsgildi (N=20) í 41,2% í 12. mánuði (N = 17). Enginn þátttakenda var með vöðvaspennutruflun í útlimum 12 mánuðum eftir meðferð, samanborið við 70,0% þátttakenda í upphafi (N = 20).

Tilvik augnvöðvakreppu (OGC)
Eftir genameðferð minnkaði tímalengd tilvika augnvöðvakreppu viðvarandi í allt að 12 mánuði eftir meðferð. Meðaltímalengd augnvöðvakreppu var 11,90 klst./viku í upphafi (N=21). Þessi tími minnkaði eftir meðferð um 1,39 klukkustundir á viku í 3. mánuði (N=19) og um 4,82 klukkustundir á viku í 12. mánuði (N=6).

Vægi áhrifa eladocagen exuparvovecs á ósjálfráð einkenni AADC-skorts hafa ekki verið metin á kerfisbundinn hátt.

Undantekningartilvik

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.
Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Engar rannsóknir á lyfjahvörfum eladocagen exuparvovecs hafa verið gerðar. Eladocagen exuparvovec er gefið með innrennsli beint inn í heilann og ekki hefur verið sýnt fram á dreifingu þess utan miðtaugakerfisins.

Dreifing

Lífdreifing AAV2-hAADC veiruferjunnar í blóði og þvagi var mæld hjá þátttakendum með gilduðu magnbundnu PCR-prófi í rauntíma (real-time qPCR assay). Hjá einum þátttakanda sem fékk meðferð með eladocagene exuparvovec greindist mjög lág þéttni, langt fyrir neðan meðferðarþéttni, í þvagi í mánuði 6.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Engar dýrarannsóknir hafa verið gerðar til að meta krabbameinsvaldandi áhrif eladocagen exuparvovecs, stökkbreytingavaldandi áhrif eða skerðingu á frjósemi. Í dýrarannsóknum komu engar eiturverkanir á karlkyns eða kvenkyns æxlunarfæri fram.

Engar eiturverkanir komu fram hjá rottum í allt að 6 mánuði eftir gjöf innrennslis í gráhýði beggja megin, í skömmtum sem voru 21-falt stærri en meðferðarskammtur fyrir menn á grundvelli vg á hverja einingu heilaþyngdar (g).

Rannsóknir á rottum sýndu ekki veirulosun í blóði eða neinum vefjum utan miðtaugakerfishólfsins nema heila- og mænuvökva sem var jákvæður á 7. degi (eintök/µg DNA) í eiturefnafræðilegu rannsókninni sem stóð í 6 mánuði. Við prófun á síðari tímapunktum (á degi 30, degi 90 og degi 180) voru öll sýni neikvæð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kalíumklóríð
Natríumklóríð
Kalíum díhýdrógen fosfat
Díínatríum vetnisfosfat
Poloxamer 188
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofið frosið hettuglas

5 ár.

Eftir þiðnun og opnun

Eftir að lyfið hefur verið þiðið má ekki frysta það aftur.
Fylltu sprautuna sem var undirbúin að viðhafðri smitgát til afhendingar á skurðaðgerðarstaðnum skal nota strax. Ef hún er ekki notuð strax má geyma hana við stofuhita (undir 25°C) og nota innan 6 klukkustunda eftir að þíðing lyfsins hófst.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í frysti við ≤ -65 °C.
Geynið hettuglasið í ytri öskju.
Geymsluskilyrði eftir þiðnun og opnun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr bórsílíkatgleri af gerð I með húðuðum kísilmeðhöndluðum klóróbútýltappa, innsiglað með loki úr áli/plasti.

Pakkningastærð með einu hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hvert hettuglas er einnota. Lyfið má aðeins gefa með innrennsli með SmartFlow holnál fyrir heilahólf.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Lyfið inniheldur erfðabreytta veiru. Nota skal hlífðarbúnað (þ.m.t. slopp, hlífðargleraugu, grímu og hanska) meðan á undirbúningi, gjöf og förgun eladocagen exuparvovecs stendur, sem og efna sem hafa komist í snertingu við lausnina (föstum og fljótandi úrgangi).

Þíðnun í apóteki sjúkrahússins

- Upstaza er afgreitt frosið til apóteksins og verður að geyma í ytri öskju við ≤ -65 °C þangað til það er undirbúið fyrir notkun.
- Upstaza skal meðhöndla að viðhafðri smitgát við dauðhreinsaðar aðstæður.
- Látið hettuglasið með Upstaza standa upprétt við stofuhita og leyfið því að þíðna þar til innihaldið hefur þíðnað fullkomlega. Snúið hettuglasinu varlega á hvolf, um það bil 3 sinnum, EKKI hrista.
- Skoðið Upstaza eftir blöndun. Ekki nota lyfið ef agnir eða litabreytingar eru sýnilegar eða ef innihaldið er skýjað.

Undirbúningur fyrir lyfjagjöf

- Flytjið hettuglasið, sprautu, nál, sprautulok, sæfða poka, eða sæfðar umbúðir í samræmi við verkferla sjúkrahússins fyrir flutning, og notkun fylltu sprautunnar á fyrirhugaðri skurðstofu, og merkingar í öryggisskáp fyrir lífefni (Biological Safety Cabinet, BSC). Notið dauðhreinsaða hanska og annan hlífðarbúnað (þ.m.t. slopp, hlífðargleraugu og grímu) samkvæmt venjulegum ferlum fyrir vinnu við öryggiskáp fyrir lífefni.
- Opnið 1 ml eða 5 ml sprautu [1 ml eða 5 ml, pólýprópýlensprautur með stimpli úr teygjanlegri fjölliðu án latex, smurðum með kísilolíu til lækninga] og merkið sem sprautu fyllta með lyfinu samkvæmt verkferlum apóteksins og gildandi reglum.
- Festið 18- eða 19-G nál með síu [18- eða 19-G, 1,5 tommu, nálar úr ryðfríu stáli með 5 µm síu] við sprautuna.
- Dragið allt rúmmálið af Upstaza úr hettuglasinu upp í sprautuna. Hvolfið hettuglasinu og sprautunni og dragið nálina að hluta til baka eða skáskjótið nálinni eftir því sem nauðsynlegt er til að ná upp sem mestu af lyfinu.
- Dragið loft upp í sprautuna svo að ekkert lyf verði eftir í nálinni. Fjarlægið nálina varlega af 1 ml eða 5 ml sprautunni sem inniheldur Upstaza. Losið loftið úr sprautunni þar til engin loftbóla er til staðar og lokið síðan með sprautuloki.
- Setjið sprautuna í einn dauðhreinsaðan plastpoka (eða fleiri poka, í samræmi við staðlaða verkferla sjúkrahússins) og setjið í annað viðeigandi ílát (t.d. kælibox úr harðplasti) fyrir flutning á skurðstofuna við stofuhita. Hefja skal notkun sprautunnar (þ.e., tengingu sprautunnar við sprautudæluna og undirbúningur holnálarinnar) innan 6 klukkustunda frá því að þíðnun lyfsins hefst.

Lyfjagjöf á skurðstofu

- Tengið sprautuna sem inniheldur Upstaza þétt við SmartFlow holnálina fyrir heilahol.
- Festið Upstaza sprautuna í innrennslisdælu fyrir sprautur, sem er samtengjanleg við 1 ml eða 5 ml sprautuna. Dælið Upstaza með innrennslisdælunni á hraðanum 0,003 ml/mín. þangað til fyrsti dropinn af Upstaza sést á nálaroddinum. Stöðvið og bíðið þar til komið er að innrennslisgjöf.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera við förgun lyfsins og vegna útsetning fyrir slysni

- Forðast skal útsetningu fyrir eladocagen exuparvoveci fyrir slysni, þar með talið snertingu við húð, augu og slímhúðir.
- Ef húð er útsett verður að þvo viðkomandi svæði vandlega með vatni og sápu í að minnsta kosti 5 mínútur. Ef augu eru útsett verður að skola viðkomandi svæði vandlega með vatni í að minnsta kosti 5 mínútur.
- Ef nálarstunguslys á sér stað, verður að þvo viðkomandi svæði vandlega með vatni og sápu og/eða sótthreinsiefni.
- Öllu ónotuðu eladocagen exuparvoveci og úrgangi skal farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun lyfjaúrgangs. Ef lyfið hellist niður skal þurrka það upp með rakadrægri grisju og sótthreinsa staðinn með klórlausn og síðan sprittþurrkum.
- Hætta á losun (shedding) er talin vera lítil eftir lyfjagjöf. Mælt er með því að umönnunaraðilar og fjölskyldur sjúklinga fái ráðleggingar um varúðarráðstafanir við meðhöndlun líkamsvessa sjúklings og úrgangs í 14 daga eftir gjöf eladocagen exuparvovecs (sjá kafla 4.4).

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1653/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. júlí 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

MassBiologics South Coast
1240 Innovation Way
Fall River
MA 02720
Bandaríkin

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Upstaza er markaðssett í hverju aðildarlandi verða markaðsleyfishafinn og lyfjayfirvöld í hverju landi að komast að samkomulagi um innihald og framsetningu fræðsluefnisins (þ.e. Leiðbeiningum um skurðaðgerð og Handbók apóteks), þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingarfyrirkomulag og aðra þætti fræðsluefnisins.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að Upstaza sé dreift til þeirra meðferðarstöðva sem framkvæma lyfjagjöfina þar sem hæfir starfsmenn hafa fengið fræðsluefni, þ.m.t. Leiðbeiningar um skurðaðgerð og Handbók apóteks fyrir Upstaza.

Meðferðarstöðvarnar verða valdar m.t.t. eftirfarandi skilyrða:
- Að taugaskurðlæknir með reynslu af þrívíddarmiðuðum taugaskurðlækningum sem er fær um að gefa Upstaza starfi á staðnum eða í nánu samstarfi við staðinn,;
- Að klíníska apótek sé á staðnum sem getur meðhöndlað og undirbúið lyf til genameðferðar sem byggist á adeno-tengdri veiruferju;
- Að djúpfrystir (≤ -65 °C) sé aðgengilegur í apóteki meðferðarstöðvarinnar til að geyma lyfið.

Einnig skal veita þjálfun og leiðbeiningar um örugga meðhöndlun og förgun sýktra efna í 14 daga eftir lyfjagjöf ásamt upplýsingum um útilokun á gjöf blóðs, líffæra, vefja og frumna til ígræðslu eftir gjöf Upstaza.

Afhenda skal hæfum starfsmönnum (þ.e. taugalæknum, taugaskurðlæknum og lyfjafræðingum) á meðferðarstöðvunum fræðsluefni sem inniheldur:
- Samþykkta samantekt á eiginleikum lyfs.
- Skurðlæknisfræðilega fræðslu um gjöf Upstaza, þ.m.t. lýsingu á þeim búnaði og aðföngum sem til þarf sem og verkferlum við framkvæmd þrívíddarstýrðrar gjafar Upstaza. Leiðbeiningar um skurðaðgerð fyrir Upstaza beinast að því að tryggja rétta notkun lyfsins til að lágmarka áhættuna í tengslum við lyfjagjöfina, þar með talið heila- og mænuvökvaleka.
- Fræðslu fyrir apótek, þ.m.t. upplýsingar um móttöku, geymslu, afgreiðslu, undirbúning, skil og/eða eyðingu og ábyrgð á lyfinu.

Áður en aðgerðin er áætluð mun fulltrúi PTC Therapeutics fara yfir Leiðbeiningar um skurðaðgerð fyrir Upstaza með taugaskurðlækninum og Handbók apóteks með lyfjafræðingnum.

Afhenda skal sjúklingum og umönnunaraðilum þeirra eftirfarandi efni sem inniheldur:
- Fylgiseðil, sem á einnig að vera fáanlegur á öðru formi (þ.m.t. prentaður með stóru letri og sem hljóðskrá).
- Öryggiskort sjúklings til þess að
  - Leggja áherslu á varúðarráðstafandi til þess að lágmarka hættu á losun (shedding).
  - Leggja áherslu á mikilvægi endurkomu og þess að tilkynna aukaverkanir til læknis sjúklingsins.
  - Upplýsa heilbrigðisstarfsmenn um að sjúklingurinn hafi fengið genameðferð og um mikilvægi þess að tilkynna aukaverkanir.
  - Veita samskiptaupplýsingar til að tilkynna aukaverkanir.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn AADC-1602 (Eftirfylgni klíniskra rannsókna) Til að skilgreina frekar langtíma öryggi og verkun Upstaza hjá sjúklingum með skort á AADC (aromatic L-amino acid decarboxylase) og með veruleg áhrif á svipgerð, skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður úr rannsókn AADC-1602, 10 ára eftirfylgni með sjúklingaþýði sem skráð var í kínísku rannsóknunum AADC-CU/1601, AADC-010 og AADC-011.	Árleg skil við hverja árlega endurnýjun Lokaskýrsla: Desember 2032
Rannsókn PTC-AADC-MA-406 (Rannsókn byggð á gagnagrunni) Til að skilgreina frekar langtíma öryggi og verkun Upstaza hjá sjúklingum með skort á AADC (aromatic L-amino acid decarboxylase), skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr rannsókn PTC-AADC-MA-406, fjölsetra langsniðsathugun án íhlutunar á sjúklingum um allan heim sem meðhöndlaðir voru með lyfinu, samkvæmt gagnagrunni í samræmi við samþykkta rannsóknaráætlun.	Árleg skil við hverja árlega endurnýjun

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ genamengisferjur/0,5 ml innrennslislyf, lausn
eladocagen exuparvovec

2. VIRK(T) EFNI

Í hverjum 0,5 ml af lausn eru $2,8 \times 10^{11}$ genamengisferjur af eladocagen exuparvoveci

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Kalíumklóríð, natríumklóríð, kalíum díhýdrógen fosfat, díínatríum vetnisfosfat, poloxamer 188, vatn fyrir stungulyf. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til einnar lyfjagjafar með innrennsli í gráhýði beggja megin á tvo staði í hvort gráhýði.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í gráhýði.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Einnota.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í frysti við ≤ -65 °C.
Geynið hettuglasið í ytri öskju.
Eftir þíðnun skal nota hettuglasið innan 6 klst. Má ekki frysta aftur.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið ónotuðu lyfi.
Lyfið inniheldur erfðabreytta veiru.
Farga skal lyfjaleifum í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun lyfjaúrgangs.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1653/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vg/0,5 ml innrennslislyf, lausn
eladocagen exuparvovec
Til notkunar í gráhýði

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Upstaza 2,8 × 10^{11} genamengisferjur /0,5 ml innrennslislyf, lausn
eladocagen exuparvovec

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram hjá þér eða barninu þínu. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lestu allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú tekur lyfið eða byrjað er að gefa barninu lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir þínar eða barnsins þíns. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Upstaza og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér eða barninu þínu Upstaza
3. Hvernig nota á Upstaza fyrir þig eða barnið þitt
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Upstaza
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Upstaza og við hverju það er notað

Upplýsingar um Upstaza
Upstaza er genameðferðarlyf sem inniheldur virka efnið eladocagen exuparvovec.

Upstaza er notað við
Upstaza er notað til meðferðar fyrir sjúklinga á aldrinum 18 mánaða og eldri, sem eru með skort á próteini sem nefnist arómatískur L-amínósýrudekarboxýlasi (AADC). Þetta prótein er nauðsynlegt til að mynda ákveðin efni sem taugakerfi líkamans þarf á að halda til að starfa rétt.

ADDC-skortur er erfðasjúkdómur af völdum stökkbreytingar á geninu sem stýrir myndun AADC (einnig nefnt *dópadekarboxýlasi* eða *DDC* genið). Sjúkdómurinn kemur í veg fyrir þroska taugakerfis barnsins, sem þýðir að margs konar líkamsstarfsemi þroskast ekki eðlilega í æsku, þ.m.t. hreyfingar, að matast, öndun, tal og andleg geta.

Verkun Upstaza
Virka efnið í Upstaza, eladocagen exuparvovec, er tegund af veiru sem nefnist adenó-tengd veira og sem hefur verið breytt til þess að fela í sér eintak af *DDC* geninu sem virkar á réttan hátt. Upstaza er gefið með innrennsli (dreypi) inn í svæði i heilanum sem nefnist gráhýði, þar sem AADC myndast. Adenó-tengda veiran hleypir *DDC* geninu inn í heilafrumur. Á þennan hátt gerir Upstaza frumunum fært að mynda AADC svo að líkaminn geti framleitt þau efni sem taugakerfið þarfnast.

Adenó-tengda veiran sem er notuð til að flytja genið veldur ekki sjúkdómi hjá mönnum.

2. Áður en byrjað er að gefa þér eða barninu þínuUpstaza

Ekki má gefa þér eða barninu þínu Upstaza:
- ef um er að ræða ofnæmi hjá þér eða barninu þínu fyrir eladocagen exuparvoveci eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

- Vægar eða miðlungsmiklar óviðráðanlegar rykkjóttar hreyfingar (einnig kallaðar hreyfitruflun) eða svefntruflanir (svefnleysi) geta komið fyrir eða versnað 1 mánuði eftir meðferð með Upstaza og staðið í nokkra mánuði eftir það. Læknirinn mun ákveða hvort þú eða barnið þurfið meðferð við þessum áhrifum.
- Læknirinn mun hafa eftirlit með þér eða barninu með tilliti til fylgikvilla meðferðar með Upstaza, svo sem leka á vökvanum sem umlykur heilann, heilahimnubólgu eða heilabólgu.
- Innan nokkurra daga frá skurðaðgerðinni mun læknirinn skoða þig eða barnið til eftirlits með mögulegum fylgikvillum vegna skurðaðgerðarinnar, sjúkdómsins og sæfingarinnar. Sum sjúkdómseinkenni geta versnað yfir þann tíma.
- Ákveðin sjúkdómseinkenni AADC-skorts geta verið viðvarandi eftir meðferð, þetta á t.d. við um áhrif á skap, svita og líkamshita.
- Eftir meðferð getur lyfið komist í líkamsvessa þína eða barnsins (t.d. tár, blóð, nefrennsli og heila- og mænuvökva). Þetta kallast ‚losun'. Þú eða barnið og umönnunaraðili barnsins (sérstaklega ef um meðgöngu, brjóstagjöf eða ónæmisbrest er að ræða) skal nota hanska og setja notaðar sáraumbúðir og annan úrgang með tárum og nefrennsli í innsiglaða poka áður en því er fleygt. Þessum varúðarreglum þarft þú að fylgja í 14 daga.
- Þú eða barnið megið ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu eftir meðferð með Upstaza. Það er vegna þess að Upstaza er genameðferðarlyf.

Börn og unglingar

Upstaza **hefur ekki** verið rannsakað hjá börnum yngri en 18 mánaða. Reynsla af notkun í börnum eldri en 12 ára er takmörkuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Upstaza

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem þú eða barnið notar, hafið nýlega notað eða kynnu að verða notuð.

Læknirinn mun ákveða hvort þú eða barnið megið fá bólusetningar eins og venjulega eða ef nauðsynlegt er að endurskoða bólusetningaráætlun.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Áhrif lyfsins á meðgöngu og á ófætt barn eru ekki þekkt.

Upstaza hefur ekki verið rannsakað hjá konum með barn á brjósti.

Engr upplýsingar liggja fyrir um áhrif Upstaza á frjósemi hjá körlum og konum.

Upstaza inniheldur natríum og kalíum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

3. Hvernig nota á Upstaza fyrir þig eða barnið þitt

- Þér eða barninu verður gefið Upstaza á skurðstofu af taugaskurðlæknum með reynslu af heilaskurðaðgerðum.
- Upstaza er gefið í sæfingu. Taugaskurðlæknirinn mun tala við þig um sæfinguna og hvernig hún verður gefin.
- Áður en Upstaza er gefið mun taugaskurðlæknirinn gera tvö lítil göt á höfuðkúpu þína eða barnsins, eitt á hvorri hlið.

- Upstaza verður síðan gefið um þessi göt með innrennsli á fjóra staði í heila þinn eða barnsins, á svæð sem nefnist gráhýði.
- Eftir innrennslisgjöfina verður götunum tveimur lokað og þú eða barnið farið í heilaskann.
- Þú eða barnið þurfið að vera á sjúkrahúsinu, eða í námunda við það, í nokkra daga til að hægt sé að hafa eftirlit með bata og athuga hvort aukaverkanir komi fyrir eftir aðgerðina eða svæfinguna.
- Læknirinn mun skoða þig eða barnið tvisvar á sjúkrahúsinu, einu sinni um það bil 1 viku eftir aðgerðina og aftur 3 vikum eftir aðgerðina, til þess að fylgja batannum eftir og athuga hvort aukaverkanir komi fram eftir aðgerðina eða svæfinguna.

Ef þér eða barninu er gefinn stærri skammtur af Upstaza en mælt er fyrir um
Þar sem læknir gefur þér eða barninu þínu lyfið er ólíklegt að þér eða barninu verði gefið of mikið. Ef það gerist mun læknirinn veita meðferð við einkennunum, eftir því sem nauðsynlegt er.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi aukaverkanir gætu komið fyrir við notkun þessa lyfs:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Svefnleysi (erfiðleikar með svefn)
- Hreyfitruflun (óviðráðanlegar, rykkjóttar hreyfingar)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Erfiðleikar við fæðuinntöku
- Ertanleiki
- Aukið munnvatnsrennsli

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir við aðgerðina þegar Upstaza er gefið:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Fá rauð blóðkorn (blóðleysi)
- Leki vökvans sem umlykur heilann (nefnist heila- og mænuvökvi) (hugsanleg einkenni eru m.a. höfuðverkur, ógleði og uppköst, verkur eða stífleiki í hálsi, breytingar á heyrn, tilfinning um jafnvægisleysi, sundl, eða svimi)

Eftirfarandi aukaverkanir gætu átt sér stað innan 2 vikna frá skurðaðgerðinni til að gefa Upstaza, annaðhvort vegna svæfingarinnar eða áhrifa eftir skurðaðgerð:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Lungnabólga
- Kalíumlækkun í blóði
- Ertanleiki
- Lágþrýstingur (lágur blóðþrýstingur)
- Blæðing í meltingarvegi, niðurgangur
- Þrýstingssár
- Hiti
- Óeðlileg hljóð við öndun

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Maga- og garnabólga
- Hreyfitruflun (óviðráðanlegur, rykkjóttar hreyfingar)
- Blámi (bláleitur litur húðar vegna súrefnisskorts í blóði)

- Lost (verulegt blóðtap eða vökvatap)
- Öndunarbilun
- Sár í munni
- Bleyjuútbrot, útbrot
- Lágur líkamshiti
- Tanndráttur

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir þínar eða barnsins þíns. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Upstaza

Eftirfarandi upplýsingar eru aðeins ætlaðar læknum.

Upstaza verður geymt á sjúkrahúsinu. Það verður að geyma og flytja í frysti við ≤ -65 °C. Það er þítt fyrir notkun og eftir að það hefur verið þítt verður að nota það innan 6 klukkustunda. Ekki má frysta það aftur.
Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Upstaza inniheldur
- Virka innihaldsefnið er eladocagen exuparvovec. Hver 0.5 ml af lausn inniheldur $2{,}8 \times 10^{11}$ genaferjuerfðamengi af eladocagen exuparvovc.

Önnur innihaldsefni eru: kalíumklóríð, natríumklóríð, kalíum díhýdrógen fosfat, dínatríum vetnisfosfat, poloxamer 188 og vatn fyrir stungulyf (sjá aftast í kafla 2 „Upstaza inniheldur natríum og kalíum").

Lýsing á útliti Upstaza og pakkningastærðir

Upstaza er tært eða lítillega ógegnsætt, litlaust eða lítillega hvítleitt innrennslislyf, lausn, afgreitt í glæru glerhettuglasi.

Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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
PTC Therapeutics International Ltd. (Írland)
+353 (0)1 447 5165
medinfo@ptcbio.com

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: http://www.ema.europa.eu.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um undirbúning, gjöf, viðbrögð vegna útsetningar fyrir slysni og förgun Upstaza

Hvert hettuglas er einnota. Lyfið má aðeins gefa með innrennsli með SmartFlow holnál fyrir heilahol.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Lyfið inniheldur erfðabreytta veiru. Nota skal hlífðarbúnað (þ.m.t. slopp, hlífðargleraugu, grímu og hanska) meðan á undirbúningi, gjöf og förgun eladocagene exuparvovecs stendur, sem og efna sem hafa komist í snertingu við lausnina (föstum og fljótandi úrgangi).

Þiðnun í apóteki sjúkrahússins

- Upstaza er afgreitt frosið til apóteksins og verður að geyma í ytri öskju við ≤ -65 °C þangað til það er undirbúið fyrir notkun.
- Upstaza skal meðhöndla að viðhafðri smitgát við dauðhreinsaðar aðstæður.
- Látið hettuglasið með Upstaza standa upprétt við stofuhita og leyfið því að þiðna þar til innihaldið hefur þiðnað fullkomlega. Snúið hettuglasinu varlega á hvolf, um það bil 3 sinnum, EKKI hrista.
- Skoðið Upstaza eftir blöndun. Ekki nota lyfið ef agnir eða litabreytingar eru sýnilegar eða ef innihaldið er skýjað.

Undirbúningur fyrir lyfjagjöf

- Flytjið hettuglasið, sprautu, nál, sprautulok, sæfða poka, eða sæfðar umbúðir í samræmi við verkferla sjúkrahússins fyrir flutning, og notkun fylltu sprautunnar á fyrirhugaðri skurðstofu, og merkingar í öryggisskáp fyrir lífefni (Biological Safety Cabinet, BSC). Notið dauðhreinsaða hanska og annan hlífðarbúnað (þ.m.t. slopp, hlífðargleraugu og grímu) samkvæmt venjulegum ferlum fyrir vinnu við öryggisskáp fyrir lífefni.
- Opnið 1 ml eða 5 ml sprautu [1 ml eða 5 ml, pólýprópýlensprautur með stimpli úr teygjanlegri fjölliðu án latex, smurðum með kísilolíu til lækninga] og merkið sem sprautu fyllta með lyfinu samkvæmt verkferlum apóteksins og gildandi reglum.
- Festið 18- eða 19-G nál með síu [18- eða 19-G, 1,5 tommu, nálar úr ryðfríu stáli með 5-µm síu] við sprautuna.

- Dragið allt rúmmálið af Upstaza úr hettuglasinu upp í sprautuna. Hvolfið hettuglasinu og sprautunni og dragið nálina að hluta til baka eða skáskjótið nálinni eftir því sem nauðsynlegt er til að ná upp sem mestu af lyfinu.
- Dragið loft upp í sprautuna svo að ekkert lyf verði eftir í nálinni. Fjarlægið nálina varlega af 1 ml eða 5 ml sprautunni sem inniheldur Upstaza. Losið loftið úr sprautunni þar til engin loftbóla er til staðar og lokið síðan með sprautuloki.
- Setjið sprautuna í einn dauðhreinsaðan plastpoka (eða fleiri poka, í samræmi við staðlaða verkferla sjúkrahússins) og setjið í annað viðeigandi ílát (t.d. kælibox úr harðplasti) fyrir flutning á skurðstofuna við stofuhita. Hefja skal notkun sprautunnar (þ.e., tengingu sprautunnar við sprautu dæluna og undirbúningur holnálarinnar) innan 6 klukkustunda frá því að þiðnun lyfsins hefst.

Lyfjagjöf á skurðstofu

- Tengið sprautuna sem inniheldur Upstaza þétt við SmartFlow holnálina fyrir heilahol.
- Festið Upstaza sprautuna í innrennslisdælu fyrir sprautur, sem er samtengjanleg við 1 ml eða 5 ml sprautuna. Dælið Upstaza með innrennslisdælunni á hraðanum 0,003 ml/mín. þangað til fyrsti dropinn af Upstaza sést á nálaroddinum. Stöðvið og bíðið þar til komið er að innrennslisgjöf.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera við förgun lyfsins og vegna útsetning fyrir slysni

- Forðast skal útsetningu fyrir eladocagen exuparvoveci fyrir slysni, þar með talið snertingu við húð, augu og slímhúðir.
- Ef húð er útsett verður að þvo viðkomandi svæði vandlega með vatni og sápu í að minnsta kosti 5 mínútur. Ef augu eru útsett verður að skola viðkomandi svæði vandlega með vatni í að minnsta kosti 5 mínútur.
- Ef nálarstunguslys á sér stað, verður að þvo viðkomandi svæði vandlega með vatni og sápu og/eða sótthreinsiefni.
- Öllu ónotuðu eladocagen exuparvoveci og úrgangi skal farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun lyfjaúrgangs. Ef lyfið hellist niður skal þurrka það upp með rakadrægri grisju og sótthreinsa staðinn með klórlausn og síðan sprittþurrkum.
- Hætta á losun (shedding) er talin vera lítil eftir lyfjagjöf. Mælt er með því að umönnunaraðilar og fjölskyldur sjúklinga fái ráðleggingar um varúðarráðstafanir við meðhöndlun líkamsvessa sjúklings og úrgangs í 14 daga eftir gjöf eladocagen exuparvovecs (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs kafla 4.4).

Skammtar

Meðferð skal veitt á meðferðarstöð sem sérhæfir sig í þrívíddarmiðuðum taugaskurðlækningum, af viðurkenndum taugaskurðlækni og að viðhafðri smitgát.

Sjúklingar munu fá $1,8 \times 10^{11}$ vg heildarskammt, sem er gefinn í fjórum 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) innrennslisgjöfum (tveimur í hvort gráhýði).
Skammtar eru þeir sömu fyrir alla sem falla undir ábendinguna.

Lyfjagjöf

Til notkunar í gráhýði.

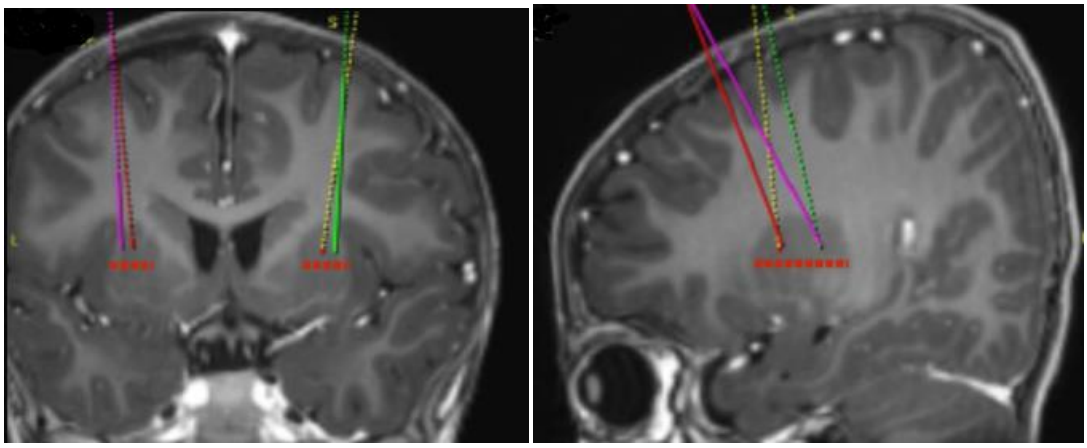
Gjöf Upstaza getur valdið heila- og mænuvökvaleka eftir aðgerð. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem gangast undir Upstaza meðferð eftir lyfjagjöfina.

Gjöf með taugaskurðaðgerð
Upstaza er í einnota hettuglasi og er gefið með innrennsli í gráhýði beggja megin, í einni skurðaðgerð, á tveimur stöðum í hvort gráhýði. Fjögur aðskilin innrennsli, öll með sama rúmmál, eru gefin í hægra fremra gráhýði, hægra aftara gráhýði, vinstra fremra gráhýði og vinstra aftara gráhýði.

Fylgið skrefunum hér fyrir neðan til að gefa Upstaza:

- Markstaðir fyrir innrennslisgjafir eru skilgreindir samkvæmt stöðluðum aðferðum þrívíddarmiðaðra taugaskurðlækninga. Upstaza er gefið með innrennsli beggja megin (2 innrennslisgjafir í hvort gráhýði), með holnál innan höfuðkúpu. Endanlegu takmörkin 4 fyrir hverjan feril skal skilgreina sem 2 mm baklægt við (ofan við) fremri og aftari markpunktana á mið-láréttu sniði (mynd 1).

Mynd 1 Fjórir markpunktar fyrir innrennslisstaði



- Eftir að þrívíddarmiðuð skráning hefur verið framkvæmd, skal merkja innkomustað á höfuðkúpu. Opna skal aðgang gegnum höfuðkúpu og heilabast með skurðaðgerð.

- Innrennslisholnálinni er komið fyrir á tilgreinda staðnum í gráhýði með þrívíddarmiðuðum tækjum samkvæmt skipulögðu ferlunum. Tekið skal fram að innrennslisholnál er komið fyrir og innrennsli gefið í hvort gráhýði fyrir sig.

- Upstaza er gefið með innrennslishraða 0,003 ml/mín. í hvorn af markpunktunum 2 í hvoru gráhýði; 0,08 ml af Upstaza er gefið með innrennsli á hvern stað í gráhýði, þ.e.a.s. 4 innrennslisgjafir og heildarrúmál 0,320 ml (eða $1,8 \times 10^{11}$ vg).

- Þegar byrjað er á fyrsta markstaðnum er holnálinni stungið inn gegnum litla holu sem gerð er í höfuðkúpu (burr hole) inn í gráhýðið og hún síðan dregin rólega til baka, til að dreifa 0,08 ml af Upstaza eftir skipulagða ferlinum til að hámarka dreifingu í gráhýðinu.

- Eftir fyrstu innrennslisgjöfina er holnálin dregin út og síðan sett aftur inn á næsta markpunkti og sama aðgerð þannig endurtekin á hinum 3 markpunktunum (framan til og aftan til í hvoru gráhýði).

- Eftir sáralokun samkvæmt stöðluðu verklagi taugaskurðlækninga, fer sjúklingurinn í heilamyndatöku (segulsneiðmyndatöku [MRI] eða tölvusneiðmyndatöku [CT]) eftir aðgerð, til þess að tryggja að ekki séu neinir fylgikvillar (þ.e. blæðing).

- Sjúklingurinn verður að vera í námunda við sjúkrahúsið, þar sem aðgerðin var framkvæmd, í að lágmarki 48 klukkustundir eftir aðgerðina. Sjúklingur getur farið heim, eftir aðgerðina, samkvæmt ráðleggingum meðferðarlæknisins. Meðferð eftir aðgerð skal vera í umsjón taugaskurðlæknis og tilvísandi taugalæknis. Sjúklingur skal koma í fyrstu endurkomu 7 dögum eftir skurðaðgerðina til þess að tryggja að engir fylgikvillar hafi komið fyrir. Önnur endurkoma

skal vera 2 vikum seinna (þ.e. 3 vikum eftir skurðaðgerðina) til eftirlits með bata eftir skurðaðgerðina og því hvort aukaverkanir hafi komið fyrir.

- Sjúklingum verður boðið að verða skráðir í gagnagrunn til að meta frekar langtímaöryggi og árangur meðferðarinnar, við venjulegar klínískar starfsvenjur.