

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vectorgenomen (vg)/0,5 ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Eladocagene exuparvovec is een gentherapeutisch geneesmiddel, waarbij het humaan aromatisch L-aminozuur decarboxylase-enzym (hAADC) tot uitdrukking komt.

Het is een niet-replicerend recombinant op adeno-geassocieerd virusserotype 2 (AAV2) gebaseerde vector die cDNA bevat van het menselijk DOPA-decarboxylase (DDC)-gen onder beheer van de cytomegalovirus immediate-early promotor.

Eladocagene exuparvovec wordt geproduceerd in menselijke embryonale niercellen met behulp van recombinant-DNA-technologie.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik bevat $2,8 \times 10^{11}$ vg eladocagene exuparvovec in 0,5 ml optrekbare oplossing. Elke ml oplossing bevat $5,6 \times 10^{11}$ vg eladocagene exuparvovec.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Na ontdooien uit bevroren toestand is de oplossing voor infusie een heldere tot licht ondoorzichtige, kleurloze tot vaalwitte vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Upstaza is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten van 18 maanden en ouder met een klinisch, moleculair en genetisch bevestigde diagnose van aromatisch L-aminozuur decarboxylase (AADC)-deficiëntie met een ernstig fenotype (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden toegediend in een centrum dat is gespecialiseerd in stereotactische neurochirurgie, door een gekwalificeerde neurochirurg en onder gecontroleerde aseptische omstandigheden.

Dosering

De patiënten krijgen een totale dosis van $1,8 \times 10^{11}$ vg, waarbij deze dosis wordt toegediend via vier infusies van 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (twee per putamen).

De dosering is hetzelfde voor de hele populatie die onder de indicatie valt.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van eladocagene exuparvovec bij kinderen jonger dan 18 maanden zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er is beperkte ervaring bij patiënten van 12 jaar en ouder. De veiligheid en werkzaamheid van eladocagene exuparvovec bij deze patiënten zijn niet vastgesteld. Momenteel beschikbare gegevens staan beschreven in rubriek 5.1. Een dosisaanpassing hoeft niet te worden overwogen.

Lever- en nierinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van eladocagene exuparvovec bij patiënten met lever- en nierfunctiestoornissen zijn niet geëvalueerd.

Immunogeniciteit

Er zijn geen veiligheids- of werkzaamheidsgegevens voor patiënten bij wie de gehalten aan antilichamen tegen AAV2 voorafgaand aan de behandeling $> 1:50$ waren (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Intraputaminaal gebruik.

Vorbereiding

Upstaza is een steriele oplossing voor infusie die voorafgaand aan toediening door de ziekenhuisapotheek moet worden ontdooid en voorbereid.

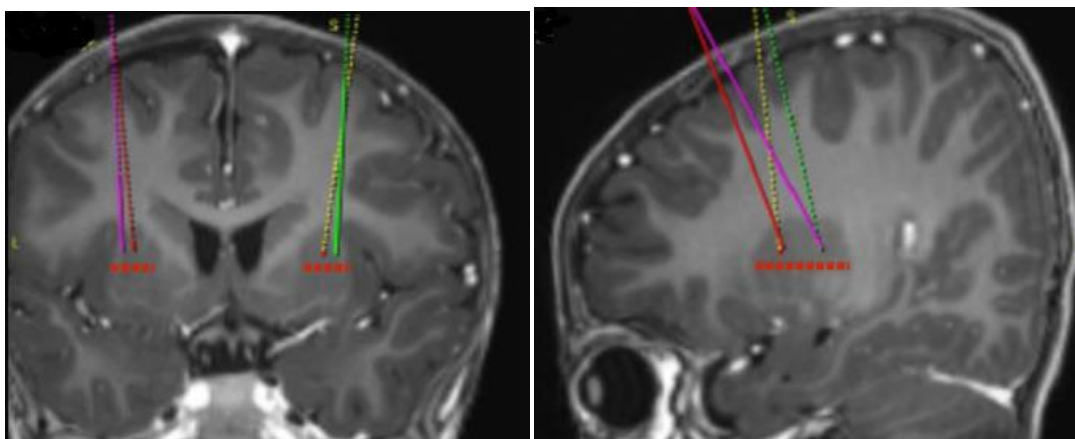
Voor gedetailleerde instructies over voorbereiding, toediening en te nemen maatregelen in geval van accidentele blootstelling en verwijdering van Upstaza, zie rubriek 6.6.

Neurochirurgische toediening

Upstaza is een injectieflacon voor eenmalig gebruik, waarvan de inhoud tijdens één chirurgische sessie via bilaterale intraputaminale infusie in twee locaties per putamen wordt toegediend. Vier afzonderlijke infusies van gelijke volumes worden uitgevoerd, met toediening aan het rechter anterieur putamen, rechter posterieur putamen, linker anterieur putamen en linker posterieur putamen. Voor instructies over de voorbereiding van de infusie van Upstaza voor de operatiekamer, zie rubriek 6.6.

De gewenste infusieplaatsen worden gedefinieerd volgens de standaard stereotactische neurochirurgische praktijk. Upstaza wordt toegediend als een bilaterale infusie (2 infusies per putamen) met een intracraniale canule. De 4 uiteindelijke doelen voor elk traject moeten worden gedefinieerd als 2 mm dorsaal van (boven) de anterieure en posterieure doelplaatsen in het mid-horizontale vlak (afbeelding 1).

Afbeelding 1 Vier doelplaatsen voor infusie



- Nadat stereotactische registratie is voltooid, moet het ingangspunt op de schedel worden gemarkeerd. Er moet een chirurgische toegang door het schedelbot en de dura worden gemaakt.
- De infusiecanule wordt op grond van de geplande trajecten met behulp van stereotactische instrumenten geplaatst op het aangewezen punt in het putamen. Houd er rekening mee dat voor elk putamen afzonderlijk de infusiecanule wordt geplaatst en de infusie uitgevoerd.
- Upstaza wordt via infusie toegediend met een snelheid van 0,003 ml/min in elk van de 2 doelpaatsen per putamen. Er wordt per putamenlocatie 0,08 ml Upstaza via infusie toegediend, wat leidt tot 4 infusies met een totaal volume van 0,320 ml (of $1,8 \times 10^{11}$ vg).
- Beginnend met de eerste doellocatie, wordt de canule via een boorgat in het putamen ingebracht en vervolgens langzaam teruggetrokken, waarbij 0,08 ml Upstaza over het geplande traject wordt verspreid voor optimale verdeling in het putamen.
- Na de eerste infusie wordt de canule teruggetrokken en vervolgens opnieuw ingebracht op de volgende doelpaats, waarbij dezelfde procedure wordt herhaald voor de andere 3 doelpaatsen (anterieur en posterieur per putamen).
- Na de standaard neurochirurgische sluitingsprocedures ondergaat de patiënt dan een postoperatieve beeldvorming van de hersenen (magnetische resonantiebeeldvorming [MRI] of gecomputeriseerde tomografie [CT] om te verzekeren dat er geen complicaties zijn (d.w.z. bloeding).
- De patiënt moet na de procedure minimaal 48 uur in de buurt blijven van het ziekenhuis waar de procedure werd uitgevoerd. De patiënt kan na de procedure naar huis terugkeren, op basis van het advies van de behandelend arts. De zorg na de behandeling moet worden geleid door de neurochirurg en de verwijzend neuroloog. De patiënt moet 7 dagen na de operatie voor een vervolgafspraak terugkomen om te controleren of er zich geen complicaties hebben voorgedaan. Een tweede vervolgafspraak zou 2 weken later moeten plaatsvinden (d.w.z. 3 weken na de operatie) om het postoperatief herstel en het optreden van bijwerkingen te controleren.
- De patiënten krijgen de mogelijkheid om deel te nemen aan een registerstudie voor verdere evaluatie van de veiligheid en doeltreffendheid van de behandeling op lange termijn in de normale klinische praktijk.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De juiste aseptische technieken voor de voorbereiding en infusie van Upstaza dienen altijd te worden gehanteerd.

Monitoring

Patiënten bij wie een gentherapie wordt uitgevoerd, dienen tijdens de perioperatieve periode nauwlettend te worden gecontroleerd op complicaties in verband met de ingreep, complicaties in verband met hun onderliggende ziekte en op risico's in verband met de algemene anesthesie tijdens de peri-operatieve periode. Patiënten kunnen een verslechtering van symptomen van hun onderliggende AADC-deficiëntie ervaren als gevolg van de ingreep en anesthesie (zie rubriek 4.8).

Er kunnen aanhoudende autonome en serotonerge symptomen van AADC zijn na de behandeling met eladocagene exuparvovec.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Immunogeniciteit

Ervaring met eladocagene exuparvovec bij patiënten met niveaus van antilichamen tegen AAV2 > 1:50 voorafgaand aan de behandeling is niet beschikbaar.

Hersenvocht lekkage

Het lekken van hersenvocht (cerebrospinaal vocht, CSV) treedt op wanneer er een scheur of gat in de vliezen rond de hersenen of het ruggenmerg ontstaat, waardoor het CSV kan ontsnappen. Upstaza wordt toegediend door bilaterale intraputaminale infusie met behulp van boorgaten, waardoor zich na de operatie lekkage van CSV kan voordoen. Patiënten die behandeling met eladocagene exuparvovec krijgen, moeten na toediening zorgvuldig gecontroleerd worden op lekkage van CSV, in het bijzonder met betrekking tot het risico op meningitis en encefalitis.

Dyskinesie

AADC-deficiënte patiënten kunnen door hun chronische tekort aan dopamine een verhoogde gevoeligheid voor dopamine hebben. Dyskinesie is gemeld bij 26/30 patiënten na de behandeling met eladocagene exuparvovec (zie rubriek 4.8). Het optreden van dyskinesie is te wijten aan dopaminegevoeligheid en begint meestal 1 maand na de toediening van gentherapie en vermindert geleidelijk in de loop van een aantal maanden. Voorvallen van dyskinesie werden behandeld met routinematige medische zorg, zoals behandeling met antidopaminergica (bijv. risperidon) (zie rubriek 5.1).

Risico van virale verspreiding

Het risico van verspreiding wordt als laag beschouwd omwille van de zeer geringe systemische distributie van eladocagene exuparvovec (zie rubriek 5.2). Als voorzorgsmaatregel moeten patiënten/verzorgers worden geadviseerd om afvalmateriaal van verbanden en/of eventuele secreties (tranen, bloed, neussecreties en CSV) op de juiste wijze te hanteren, waaronder eventueel opslag van afvalmateriaal in verzegelde zakken voordat deze worden afgevoerd en het dragen van handschoenen door patiënten/verzorgers bij het verwisselen van verbanden en bij afvalverwerking. Deze voorzorgsmaatregelen moeten worden gevolgd gedurende 14 dagen na toediening van eladocagene exuparvovec. Het wordt aanbevolen dat patiënten/verzorgers handschoenen dragen bij het verwisselen van verbanden en bij afvalverwerking, met name in geval van zwangerschap, borstvoeding of immunodeficiëntie van verzorgers.

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

Patiënten die zijn behandeld met Upstaza mogen geen bloed, organen, weefsels of cellen voor transplantatie doneren.

Natrium- en kaliumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Er wordt geen interactie verwacht vanwege de zeer geringe systemische distributie van eladocagene exuparvovec.

Vaccinaties

Er is geen waargenomen gerapporteerde interactie tussen algemene vaccinaties en gentherapietoediening. De zorgverlener moet bepalen of aanpassingen in het vaccinatieschema van de patiënt nodig zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Op basis van het gebrek aan systemische blootstelling en de verwaarloosbare biodistributie in de geslachtsklieren, is het risico op kiemoverdracht laag.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van eladocagene exuparvovec bij zwangere vrouwen. Er zijn geen reproductiviteitstudies naar eladocagene exuparvovec uitgevoerd bij dieren (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of eladocagene exuparvovec in de moedermelk wordt uitgescheiden. Eladocagene exuparvovec wordt niet systemisch geabsorbeerd na intraputaminale toediening en er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische of niet-klinische gegevens beschikbaar over het effect van eladocagene exuparvovec op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsinformatie is waargenomen in 3 open-label klinische studies waarin eladocagene exuparvovec werd toegediend aan 30 AADC-deficiënte patiënten van 19 maanden tot 8,5 jaar oud op het moment van toedienen. Patiënten werden opgevolgd voor een mediane duur van 59,3 maanden (minimaal 11,8 maanden tot maximaal 5,7 jaar). Zevenentwintig patiënten die in de klinische onderzoeken werden behandeld, namen deel aan een lange-termijn follow-up onderzoek. De duur van de follow-up vanaf het moment van gentherapie varieerde van 51,6 tot 126,5 maanden (ongeveer 4,3 tot 10,5 jaar).

De vaakst voorkomende bijwerking was dyskinesie. Dit werd gemeld bij 26 (86,7%) patiënten en deed zich voor tijdens de eerste 2 maanden na de behandeling.

Tabel met lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen worden vermeld in tabel 1. De bijwerkingen worden geclassificeerd volgens systeem-/orgaanklasse en frequentie, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Bijwerkingen die optraden bij ≥ 2 patiënten in 3 open-label klinische studies (n=30)

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Voedingsstoornissen
Psychische stoornissen	Initiële insomnia,	Prikkelbaarheid
Zenuwstelselaandoeningen	Dyskinesie	
Maag- en darmstelselaandoeningen		Hypersecretie van speeksel

Tabel 2 Neurochirurgiegerelateerde bijwerkingen die optraden bij ≥ 2 patiënten in 3 open-label klinische studies (n=30)

Bijwerkingencategorie	Zeer vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie
Zenuwstelselaandoeningen	Hersenvocht lekkage ^a

^a Kan pseudomeningocele omvatten

Tabel 3 Anesthesiegerelateerde en postoperatieve bijwerkingen bij ≥ 2 patiënten binnen ≤ 2 weken na toediening, in 3 open-label klinische studies (n=30)

Bijwerkingencategorie	Zeer vaak	Vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie	Gastro-enteritis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	
Psychische stoornissen	Prikkelbaarheid	
Zenuwstelselaandoeningen		Dyskinesie
Hartaandoeningen		Cyanose
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Hypovolemische shock
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Ademhalingsfalen
Maagdarmstelselaandoeningen	Bloeding in het bovenste deel van het maag-darmkanaal, diarree	Mondzweren
Huid- en onderhuidaandoeningen	Doorligwonden	Luieruitslag, uitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie Afwijkende ademhalingsgeluiden	Hypothermie
Chirurgische en medische verrichtingen		Tandtrekking

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Dyskinesie

Er zijn voorvallen van dyskinesie gemeld bij 26 (86,7%) proefpersonen (zie rubriek 4.4).

Van de 37 voorvallen van dyskinesie waren 35 gevallen licht tot matig en 2 ernstig. De meerderheid van de voorvallen verdween in ongeveer 2 maanden en alle waren opgelost binnen 7 maanden na het begin van de symptomen. De gemiddelde tijd tot het ontstaan van de voorvallen van dyskinesie was 25 dagen na het ontvangen van gentherapie. Voorvallen van dyskinesie werden behandeld met standaard medische zorg, zoals anti-dopaminerge behandeling.

In de post-marketingsetting zijn voorvallen van dyskinesie waargenomen die langer dan 7 maanden duurden voordat ze verdwenen.

Immunogeniciteit

Patiënten met titers van anti-AAV2-antilichamen <1:1200 werden toegestaan om deel te nemen aan de klinische studies. Echter, alle patiënten die eladocagene exuparvovec hadden gekregen, hadden anti-AAV2-titers op of onder 1:50 voorafgaand aan de behandeling. Na de behandeling waren de meeste proefpersonen (n = 20) binnen de eerste 12 maanden tenminste eenmaal positief voor antilichamen tegen AAV2. In het algemeen waren de antilichaamniveaus gestabiliseerd of afgenomen na verloop van tijd. Er was geen specifiek opvolgprogramma om eventuele immunogeniciteitsreacties in een van de klinische studies op te sporen, maar de aanwezigheid van anti-AAV2-antilichamen in de klinische studies was niet geassocieerd met een toename in ernst, aantal bijwerkingen of met een verminderde werkzaamheid.

Ervaring met eladocagene exuparvovec bij patiënten met niveaus van antilichamen tegen AAV2 > 1:50 voorafgaand aan de behandeling is niet beschikbaar.

De immuunreactie op het transgen en de cellulaire immuunrespons werden niet gemeten.

Lekkage van cerebrospinaal vocht

Bij drie patiënten die eladocagene exuparvovec in klinische studies kregen, trad een CSF-lekkage op. Eén patiënt meldde twee afzonderlijke voorvallen als ernstige bijwerkingen die mogelijk verband hielden met de chirurgische procedure, terwijl alle andere voorvallen niet-ernstig waren.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het **nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Het risico op overdosering is onwaarschijnlijk, gezien de gecontroleerde en neurochirurgische wijze van toediening. Er is geen klinische ervaring met overdosering van eladocagene exuparvovec. In geval van overdosering wordt symptomatische en ondersteunende behandeling, wanneer dat nodig wordt geacht door de behandelende arts, geadviseerd. Nauwlettende klinische observatie en toezicht op laboratoriumparameters (waaronder een volledig bloedbeeld met differentiële telling, en uitgebreid metabolisch testpaneel) voor systemische immuunrespons worden aanbevolen. Voor instructies in het geval van een accidentele blootstelling, zie rubriek 6.6.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige spijsverteringsstelsel- en metabolismeproducten, Enzymen; ATC-code: A16AB26

Werkingmechanisme

AADC-deficiëntie is een aangeboren stoornis van neurotransmitterbiosynthese met een autosomaal recessieve overerving in het DOPA-decarboxylase (*DDC*)-gen. Het *DDC*-gen codeert voor het AADC-enzym, dat L-3,4-dihydroxyfenylalanine (L-DOPA) omzet tot dopamine. Mutaties in het *DDC*-gen leiden tot vermindering of afwezigheid van AADC-enzymactiviteit, wat een vermindering in de dopamineconcentratie veroorzaakt, evenals het falen van de meeste patiënten met AADC-deficiëntie om mijlpalen in de ontwikkeling te behalen.

Eladocagene exuparvovec is een gentherapie op basis van recombinante AAV2-vector met menselijk cDNA voor het *DDC*-gen. Na infusie in het putamen leidt het geneesmiddel tot genexpressie met de

vorming van het AADC-enzym en productie van dopamine, en bijgevolg tot ontwikkeling van de motorfunctie bij behandelde AADC-deficiënte patiënten.

Farmacodynamische effecten

Opname van L-6-[¹⁸F] fluoro-3, 4-dihydroxyfenylalanine (¹⁸F-DOPA) in het centrale zenuwstelsel (CZS)

Meting van opname van ¹⁸F-DOPA in het putamen via beeldvorming met positronemissietomografie (PET) na de behandeling is een objectieve meting van *de novo* dopamineproductie in de hersenen en beoordeelt het succes en de stabiliteit van de DDC-gentransductie na verloop van tijd. De meeste patiënten toonden aanhoudende kleine verhogingen van PET-specifieke opname. Een toename was reeds na 6 maanden duidelijk, was verder verbeterd 12 maanden na de behandeling, en werd gehandhaafd voor ten minste 5 jaar.

Tabel 4 Procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de opname van ¹⁸F-DOPA na behandeling met eladocagene exuparvovec (studies AADC-010 en AADC-011)

Tijdpunt	Maand 12 (n=19)	Maand 24 (n=17)	Maand 60 (n=11)
PET-specifieke opname % Verandering t.o.v. de baseline	220,3	261,39	287,88

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Upstaza gentherapie werd beoordeeld in 2 klinische studies (AADC-010, AADC-011). Samen omvatten deze 2 studies 22 patiënten met ernstige AADC-deficiëntie, gediagnosticeerd door verlaagde concentraties van homovanillinezuur en 5-hydroxyindolazijnzuur en verhoogde concentratie van L-DOPA in CSV, de aanwezigheid van DDC-genmutatie in beide allelen, en de aanwezigheid van klinische symptomen van AADC-deficiëntie (waaronder ontwikkelingsachterstand, hypotonie, dystonie en oculogyrische crisis [OGC]). Deze patiënten hadden geen mijlpalen bereikt in hun motorische ontwikkeling bij de baseline, waaronder het vermogen te zitten, staan of lopen, in overeenstemming met het ernstige fenotype van de AADC-deficiëntie (zie rubriek 4.1). De patiënten werden behandeld met een totale dosis van $1,8 \times 10^{11}$ vg (N = 13) of $2,4 \times 10^{11}$ vg (N = 9) tijdens één operatieve sessie. De resultaten voor werkzaamheids- en veiligheidsparameters waren vergelijkbaar tussen de 2 doses.

Gegevens na de tijdstippen van maand 60 en maand 12 in respectievelijk onderzoek AADC 010 en onderzoek AADC 011 werden verzameld in het langetermijn follow-uponderzoek AADC-1602 zoals hieronder aangegeven.

Studie AADC-CU/1601 werd uitgevoerd met een behandeling uit een ouder productieproces. In deze studie waren 8 proefpersonen opgenomen; de studie demonstreerde vergelijkbare resultaten met voordelen die tot 126,5 maanden werden behouden.

Motorische functie

Het behalen van motorische mijlpalen werd bepaald aan de hand van de *Peabody Developmental Motor Scale*, versie 2 (PDMS-2). De PDMS-2 is een beoordeling van de motorische ontwikkeling van een kind tot de ontwikkelingsleeftijd van 5 jaar en beoordeelt zowel grove als fijne motorische vaardigheden, en heeft items waarmee specifiek het behalen van motorische mijlpalen kan worden vastgelegd. De PDMS-2-items inzake motorische vaardigheden zijn gekozen om het aantal patiënten te bepalen die ten minste de volgende motorische mijlpalen behaalden: (Beheersing van de vaardigheid - score 2): 1) volledige hoofdcontrole (zit ondersteund bij zijn/haar heupen en houdt zijn/haar hoofd uitgelijnd terwijl hij/zij zijn/haar hoofd draait om een speeltje te volgen gedurende 8 seconden), 2) zitten zonder ondersteuning (zit zonder ondersteuning en behoud evenwicht terwijl hij/zij in een zittende positie zit gedurende 60 seconden), 3) staan met ondersteuning (neem ten minste

4 afwisselende stappen, op zijn/haar plaats of in voorwaartse beweging, met de handen van de beoordelaar rond de romp van het kind), en 4) lopen met ondersteuning (loop ten minste 2,5 meter met afwisselende stappen, met de beoordelaar naast de patiënt en slechts één van de handen van het kind vasthoudend).

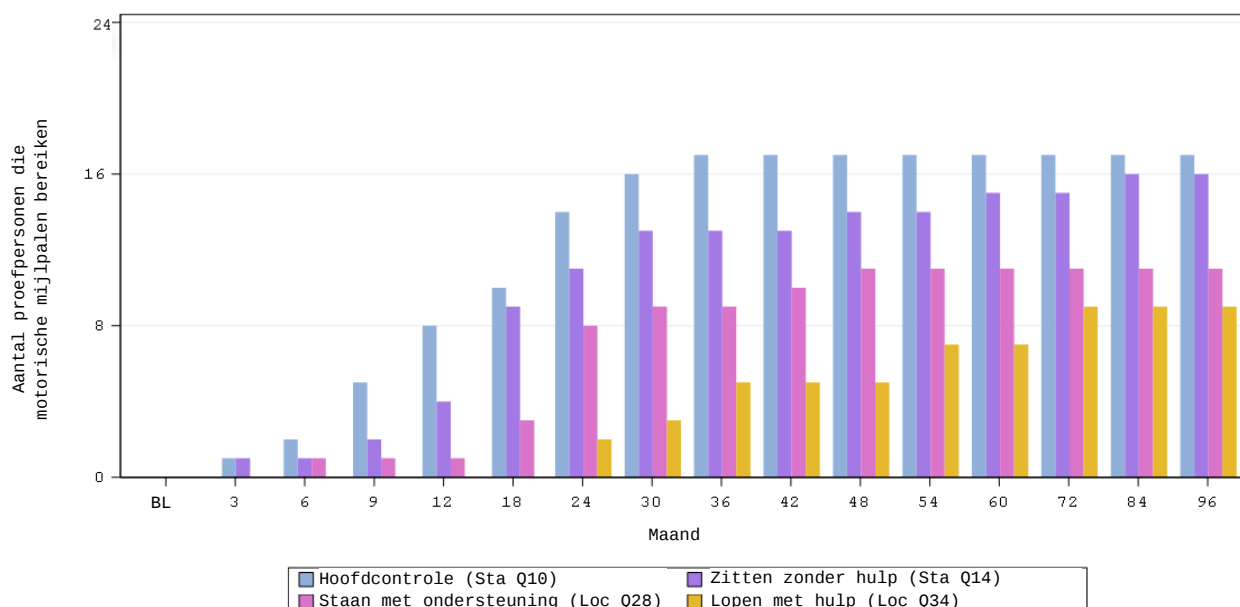
Tabel 5 geeft een samenvatting van de primaire analyse, waarin het aantal patiënten werd geëvalueerd dat de belangrijkste motorische mijlpalen (Mastery) had bereikt na 24 maanden, 60 maanden en 96 maanden na de gentherapie.

De behandeling met eladocagene exuparvovec toonde het behalen van de mijlpalen die reeds 3 maanden na de operatie werden waargenomen. Het behalen van de belangrijkste motorische mijlpalen werd voortgezet of gehandhaafd na 24 maanden en tot 96 maanden, wat overeenkomt met 8 jaar follow-up (afbeelding 2).

Tabel 5 Cumulatief aantal patiënten dat PDMS-2 motorische mijlpalen (Mastery) bereikt op maand 24, maand 60 en maand 96 (onderzoeken AADC-010, AADC 011 en AADC-1602; N=22)

Motorische mijlpaal	Aantal patiënten (%)		
	Maand 24	Maand 60	Maand 96
Hoofdcontrole	14 (64)	17 (77)	17 (77)
Zitten zonder hulp	11 (50)	15 (68)	16 (73)
Staan met steun	8 (36)	11 (50)	11 (50)
Lopen met hulp	2 (9)	7 (32)	9 (41)

Afbeelding 2 Cumulatief aantal proefpersonen dat de motorische mijlpaal (beheersing vaardigheid) demonstreert tot maand 96 (onderzoeken AADC-010, AADC-011 en AADC-1602).

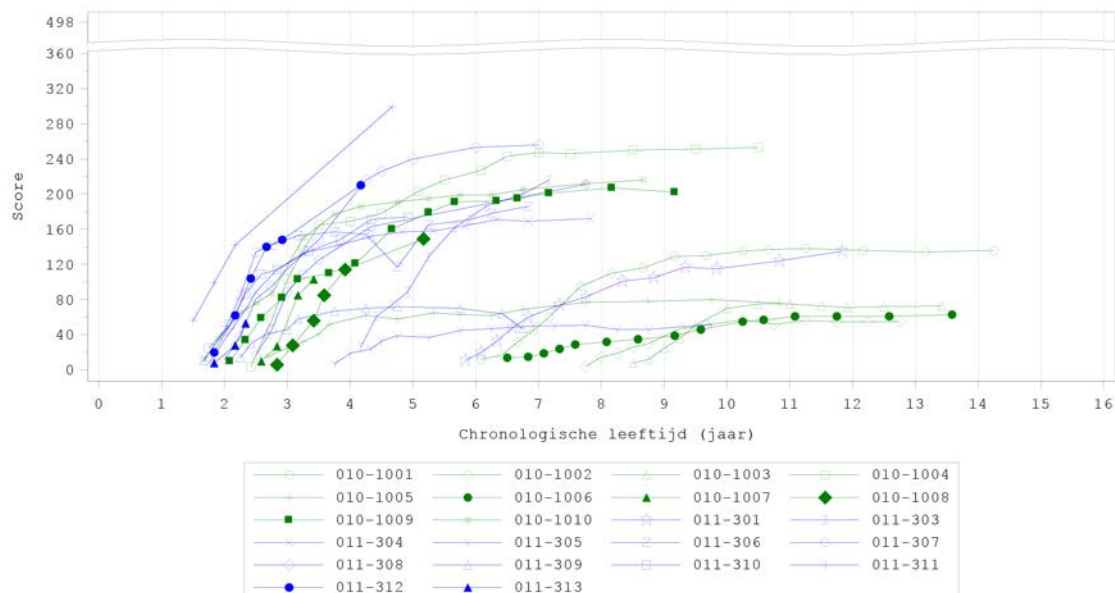


PDMS-2 totale score

De PDMS-2 totale score werd gemeten als een secundair eindpunt in de klinische studies. PDMS-2 maximale scores zijn 450-482, afhankelijk van de leeftijd (<12 maanden of >12 maanden). Alle met eladocagene exuparvovec behandelde proefpersonen vertoonden na verloop van tijd ten opzichte van de baseline een toename in gemiddelde PDMS-2 totale scores, waarbij reeds na 3 maanden enig voordeel werd waargenomen (afbeelding 3). Het kleinstekwadratengemiddelde (LS) van de

verandering ten opzichte van de baseline in PDMS-2 totale score was respectievelijk 77,9, 111,6, 138,2 en 144,3 punten in maand 12, maand 24, maand 60 en maand 96. Patiënten die op jongere leeftijd eladocagene exuparvovec krijgen, tonen een snellere respons op de behandeling en lijken uiteindelijk een hoger niveau te bereiken.

Afbeelding 3 PDMS-2 totale score per bezoek – t/m maand 96 – (studies AADC-010, AADC-011 en AADC-1602; N=22)



De volgende gegevens werden in de klinische studies verzameld als secundaire eindpunten.

Cognitieve en communicatievaardigheden

Bayley-III, een standaardbeoordeling van cognitie, taal en motorische ontwikkeling voor baby's en peuters (1-42 maanden oud), werd gebruikt in onderzoeken AADC-010 en AADC-011 om de cognitieve en taalontwikkeling te beoordelen. De taalsubschaal bestaat uit receptieve en expressieve communicatie.

Na verloop van tijd vertoonden alle proefpersonen een geleidelijke en aanhoudende toename in de gemiddelde cognitieve en totale taalscores, wat de gecombineerde score is voor receptieve en expressieve communicatiescores. De gemiddelde ruwe totaalscore voor de cognitieve subschaal bij baseline was 12,41 (N=22). De gemiddelde verandering van de cognitieve score ten opzichte van de uitgangswaarde toonde een toename van 12,4 bij maand 12, 16,5 bij maand 24, 23,3 bij maand 60 en 25,0 bij maand 96. De gemiddelde ruwe totaalscore voor de taalsubschaal bij baseline was 18,09 (N=22). De LS gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in de totale taalscore toonde een toename van 7,9 in maand 12, 10,4 in maand 24, 15,0 in maand 60 en 17,8 in maand 96.

Lichaamsgewicht

Achttien van de 19 proefpersonen (95%) behield het lichaamsgewicht (47%, 9 proefpersonen) of nam toe in gewicht (47%, 9 proefpersonen) gedurende een periode van 12 maanden op basis van geslacht en leeftijdsspecifieke groeigrafiek.

Slapheid (hypotonie), dystonie van de ledematen, stimulus-veroorzaakte dystonie

Na gentherapie daalde het percentage proefpersonen met symptomen van slapheid (hypotonie) van 80,0% bij de baseline (N=20) tot 41,2% in maand 12 (N = 17). Geen proefpersoon ervaarde dystonie van de ledematen en door stimulus veroorzaakte dystonie 12 maanden na de behandeling, vergeleken met 70,0% van de proefpersonen bij de baseline (N=20).

OGC-episodes

Na de gentherapie werd de duur van OGC-episodes korter en deze afname hield aan in de loop van de tijd en tot 12 maanden na de behandeling.

De gemiddelde tijd in OGC was 11,90 uur/week bij de baseline (N=21). Deze tijd werd na behandeling verminderd met 1,39 uur per week in maand 3 (N = 19) en met 4,82 uur per week in maand 12 (N = 6).

De omvang van het effect van eladocagene exuparvovec op de autonome symptomen van de AADC-deficiëntie is niet systematisch geëvalueerd.

Uitzonderlijke omstandigheden

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiegeneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen farmacokinetische studies naar eladocagene exuparvovec uitgevoerd. Eladocagene exuparvovec wordt rechtstreeks in de hersenen gebracht via infusie en er is geen distributie buiten het CZS aangetoond.

Distributie

De biodistributie van de AAV2-hAADC virale vector in bloed en urine werd gemeten bij proefpersonen met een gevalideerd real-time kwantitatieve polymerasekettingreactie-assay. Bij één proefpersoon die behandeld werd met eladocagene exuparvovec, werden bij maand 6 zeer lage niveaus, ver onder de behandelingsconcentraties, in de urine gedetecteerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen studies op dieren uitgevoerd om de effecten van eladocagene exuparvovec op carcinogenese, mutagenese of aantasting van de vruchtbaarheid te evalueren. In studies met dieren zijn geen toxicologische effecten op de mannelijke of vrouwelijke voortplantingsorganen waargenomen.

Bij ratten is er tot 6 maanden na bilaterale infusie in het putamen geen toxiciteit aangetoond bij doseringen die 21 keer hoger waren dan de menselijke therapeutische dosis, op basis van vg per eenheid hersengewicht (g).

Studies bij ratten toonden geen virusverspreiding in het bloed of andere systemische weefsels buiten het CZS-compartiment aan, met uitzondering van CSV, op dag 7 waar het resultaat positief (kopieën/ μ g DNA) was in de 6 maanden durende toxicologiestudie. Bij tests op daaropvolgende tijdstippen (dag 30, dag 90 en dag 180) waren alle monsters negatief.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kaliumchloride
Natriumchloride
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Dinatriumwaterstoffosfaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende bevroren injectieflacon

5 jaar

Na ontdooien en openen

Zodra het ontdooid is, mag het geneesmiddel niet opnieuw worden ingevroren.

De gevulde injectiespuit, die onder aseptische omstandigheden is gereedgemaakt voor aflevering op de operatieplaats, moet onmiddellijk worden gebruikt. Als de spuit niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan deze worden bewaard op kamertemperatuur (beneden 25 °C) en worden gebruikt binnen 6 uur na het begin van het ontdooien van het geneesmiddel.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren (bij of beneden -65 °C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ontdooiing en opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van borosilicaatglas type I, met een gesiliconiseerde chloorbutylrubberen stop met coating, afgedicht met een aluminium/plastic kapje.

Verpakkingsgrootte van één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke injectieflacon is enkel voor eenmalig gebruik. Dit geneesmiddel mag alleen met behulp van de SmartFlow ventriculaire canule via infusie worden toegediend.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerd virus. Tijdens de voorbereiding, toediening en afvoer dienen persoonlijke beschermingsmiddelen (waaronder een schort, veiligheidsbril, masker en handschoenen) te worden gedragen bij hantering van eladocagene exuparvovec en materiaal dat in aanraking is gekomen met de oplossing (vast en vloeibaar afval).

Ontdooiing in de ziekenhuisapotheek

- Upstaza wordt ingevroren afgeleverd bij de apotheek en moet bewaard worden bij of beneden -65 °C in de buitenverpakking tot preparatie voor gebruik.
- Upstaza moet aseptisch worden behandeld onder steriele condities.
- Laat de bevroren injectieflacon Upstaza rechtopstaand ontdooien op kamertemperatuur tot de inhoud volledig is ontdooid. Keer de injectieflacon ongeveer 3 keer voorzichtig om, NIET schudden.
- Inspecteer Upstaza na het mengen. Als er deeltjes, troebelheid of verkleuring zichtbaar zijn, mag het geneesmiddel niet worden gebruikt.

Vorbereiding voorafgaand aan toediening

- Verplaats de injectieflacon, injectiespuit, naald, spuitkap, steriele zakken, of steriele verpakking in overeenstemming met de ziekenhuisprocedure voor de overdracht en het gebruik van de gevulde injectiespuit in de geplande operatiekamer, en het etiket naar de biologische veiligheidswerkkast (*Biological Safety Cabinet*, BSC). Draag steriele handschoenen en andere persoonlijke beschermingsmiddelen (waaronder een schort, veiligheidsbril en masker) volgens de normale procedure voor BSC-werk.
- Open de 1 ml of de 5 ml injectiespuit [1 ml of de 5 ml polypropyleen injectiespuiten met latexvrije elastomeren zuiger, behandeld met medisch geschikte siliconenolie] en etiketteer als geneesmiddelgepulde injectiespuit volgens de apotheekprocedure en de lokale voorschriften.
- Bevestig de filternaald van 18 of 19 gauge [naalden van 18 of 19 gauge, 1,5 inch, roestvrij staal, 5 µm filter] op de injectiespuit.
- Trek het volledige volume uit de injectieflacon met Upstaza in de injectiespuit op. Draai de injectieflacon en spuit om en trek de naald gedeeltelijk terug of verander de hoek van de naald indien nodig om zoveel mogelijk van het geneesmiddel te kunnen optrekken.
- Zuig lucht in de injectiespuit zodat het geneesmiddel uit de naald wordt getrokken. Verwijder de naald voorzichtig van de 1 ml of de 5 ml injectiespuit met Upstaza. Ontlucht de injectiespuit totdat er geen luchtbelletten meer zijn en sluit deze dan af met een spuitkap.
- Wikkel de injectiespuit in een steriele plastic zak (of meerdere zakken op basis van de standaard ziekenhuisprocedure) en plaats deze in een geschikte secundaire container (bijvoorbeeld harde plastic koeltas) voor aflevering in de operatiekamer op kamertemperatuur. Gebruik van de injectiespuit (d.w.z. aansluiten van de injectiespuit op de injectiespuitpomp en starten met het voorvullen van de canule) moet beginnen binnen 6 uur na aanvang van ontdooiing van het geneesmiddel.

Toediening in de operatiekamer

- Sluit de injectiespuit met Upstaza stevig aan op de SmartFlow ventriculaire canule.
- Installeer de injectiespuit met Upstaza in een injectiespuitinfusiepomp die compatibel is met de 1 ml of de 5 ml injectiespuit. Pomp Upstaza met de infusiepomp aan 0,003 ml/min tot de eerste druppel Upstaza aan de punt van de naald zichtbaar is. Stop en wacht totdat u klaar bent voor infusie.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel en onbedoelde blootstelling

- Accidentele blootstelling aan eladocagene exuparvovec, waaronder contact met huid, ogen en slijmvliezen, moet worden vermeden.
- In het geval van blootstelling van de huid moet het aangedane gebied gedurende ten minste 5 minuten grondig worden gereinigd met zeep en water. In het geval van blootstelling van de ogen moet het aangedane gebied grondig worden gespoeld met water gedurende ten minste 5 minuten.
- In het geval van prikwonden met de naald moet het aangedane gebied grondig worden gereinigd met zeep en water en/of een ontsmettingsmiddel.
- Al het ongebruikte eladocagene exuparvovec of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor farmaceutisch afval. Mogelijk gemorst materiaal moet worden verwijderd met absorberend gaas en moet worden gedesinfecteerd met een bleekoplossing gevolgd door alcoholdoekjes.
- Na toediening wordt het risico van verspreiding als laag beschouwd. Het wordt aanbevolen dat zorgverleners en de families van patiënten worden geïnformeerd over de juiste voorzorgsmaatregelen bij het omgaan met lichaamsvloeistoffen van de patiënt en met afval. Deze maatregelen moeten gedurende 14 dagen na toediening van eladocagene exuparvovec worden opgevolgd (zie rubriek 4.4).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1653/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA
TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER
UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN
VOLDAAAN**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

MassBiologics South Coast
1240 Innovation Way
Fall River
MA 02720
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat Upstaza in elke lidstaat in de handel wordt gebracht, moet de vergunninghouder overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde autoriteit over de inhoud en vorm van het educatieve materiaal (d.w.z. Chirurgische gids en Apotheekhandleiding), met inbegrip van communicatiemedia, distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten van het programma.

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat Upstaza wordt gedistribueerd aan geselecteerde behandelingscentra die de toediening van het geneesmiddel zullen uitvoeren, en waar gekwalificeerd personeel educatief materiaal gekregen zal hebben, waaronder de Chirurgische gids voor Upstaza en Apotheekhandleiding.

De behandelingscentra worden gekozen op basis van de volgende criteria:

- Aanwezigheid van of connectie met een neurochirurg die ervaring heeft met stereotactische neurochirurgie en in staat is om Upstaza toe te dienen;
- Aanwezigheid van een klinische apotheek die adeno-geassocieerd virusvector-gebaseerde gentherapieproducten kan hanteren en voorbereiden;
- Beschikbaarheid van vriezers met ultra-lage temperatuur ($\leq -65\text{ °C}$) binnen de apotheek van het behandelingscentrum voor opslag van de behandeling.

Training en instructies voor het veilig hanteren en afvoeren van verontreinigde materialen gedurende 14 dagen na toediening van het geneesmiddel moeten ook worden gegeven, samen met informatie over uitsluiting voor donatie van bloed, organen, weefsels en cellen voor transplantatie na toediening van Upstaza.

Het gekwalificeerde personeel (d.w.z. neurologen, neurochirurgen en apothekers) in de behandelingscentra moet worden voorzien van educatieve materialen, waaronder:

- Goedgekeurde samenvatting van de productkenmerken.
- Chirurgische opleiding voor toediening van Upstaza, waaronder beschrijving van de benodigde apparatuur, en de materialen en procedures die nodig zijn voor het uitvoeren van stereotactische toediening van Upstaza. De Chirurgische gids voor Upstaza is gericht op het verzekeren van het correcte gebruik van het geneesmiddel om de risico's in verband met de toedieningsprocedure te verminderen, waaronder het lekken van hersenvocht.
- Opleiding van de apotheek, waaronder informatie over de ontvangst, bewaring, levering, klaarmaken, retournering en/of vernietiging van Upstaza, en verantwoordelijkheid voor het geneesmiddel.

Voorafgaand aan het plannen van de procedure zal een vertegenwoordiger van PTC Therapeutics de Chirurgische gids voor Upstaza met de neurochirurg en de Apotheekhandleiding met de apotheker doornemen.

Patiënten en hun verzorgers moeten de volgende materialen krijgen, waaronder:

- Bijsluiter, die ook beschikbaar moet zijn in alternatieve formaten (waaronder in grote print en als audiobestand).
- Een patiëntenwaarschuingskaart om
 - o de nadruk te leggen op de voorzorgsmaatregelen om het risico van verspreiding te minimaliseren.
 - o de nadruk te leggen op het belang van opvolgingsbezoeken en het melden van bijwerkingen aan de arts van de patiënt.
 - o gezondheidszorgbeoefenaren te informeren dat de patiënt gentherapie heeft gekregen, en over het belang van het melden van bijwerkingen.
 - o contactinformatie te verstrekken voor het melden van bijwerkingen.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie AADC-1602 (opvolging van klinische studies): ter verdere karakterisering van de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van eladocagene exuparvovec bij patiënten met aromatische L-aminozuur decarboxylase (AADC)-deficiëntie en met een ernstig fenotype, zal de vergunninghouder de resultaten aanleveren van studie AADC-1602, een 10 jaar durende opvolgingsstudie van de patiëntenpopulatie die was ingeschreven in de klinische studies AADC-CU/1601, AADC-010 en AADC-011.	Jaarlijkse resultaten bij elke jaarlijkse verlenging Definitief rapport: December 2032
Studie PTC-AADC-MA-406 (studie op basis van een register) ter verdere karakterisering van de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van Upstaza bij patiënten met aromatische L-aminozuur decarboxylase (AADC)-deficiëntie en met een ernstig fenotype, zal de vergunninghouder Studie PTC-AADC-MA-406 uitvoeren en de resultaten indienen; dit betreft een observationele en longitudinale studie in meerdere centra met patiënten die wereldwijd zijn behandeld met het op de markt gebrachte product, op basis van gegevens uit een register, volgens een van tevoren vastgesteld en goedgekeurd protocol.	Jaarlijkse resultaten bij elke jaarlijkse verlenging

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vectorgenomen/0,5 ml oplossing voor infusie
eladocagene exuparvovec

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke oplossing van 0,5 ml bevat $2,8 \times 10^{11}$ vectorgenomen eladocagene exuparvovec

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: kaliumchloride, natriumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, dinatriumwaterstoffosfaat, poloxameer 188, water voor injecties. Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor eenmalige toediening via bilaterale intraputaminale infusie op twee locaties per putamen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraputaminaal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de vriezer bewaren en bevroren transporteren (bij of beneden $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$).
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren.
Gebruik de injectieflacon na ontdooiing binnen 6 uur. Niet opnieuw invriezen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Gooi ongebruikt geneesmiddel weg.

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerd virus.

Ongebruikt geneesmiddel moet worden afgevoerd overeenkomstig lokale voorschriften voor farmaceutisch afval.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PTC Therapeutics International Limited

70 Sir John Rogerson's Quay

Dublin 2

Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1653/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Upstaza 2,8 x 10¹¹ vg/0,5 ml oplossing voor infusie
eladocagene exuparvovec
Intraputaminaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Upstaza 2,8 x 10¹¹ vectorgenomen/0,5 ml oplossing voor infusie Eladocagene exuparvovec

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u of uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u of uw kind.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts of verpleegkundige.
- Krijgt u of uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u of uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Upstaza is en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel aan u of uw kind toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Upstaza is en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Upstaza?

Upstaza is een geneesmiddel voor gentherapie dat de werkzame stof eladocagene exuparvovec bevat.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Upstaza wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten van 18 maanden en ouder, met een tekort van het eiwit met de naam aromatische L-aminozuur decarboxylase (AADC). Dit eiwit is nodig om bepaalde stoffen aan te maken die het zenuwstelsel van het lichaam nodig heeft om goed te kunnen werken.

AADC-deficiëntie is een erfelijke aandoening die wordt veroorzaakt door een mutatie (wijziging) in het gen dat zorgt voor de aanmaak van AADC (ook wel *dopa-decarboxylase* of *DDC-gen* genoemd). De aandoening belemmert de ontwikkeling van het zenuwstelsel van het kind, wat betekent dat veel van de lichaamsfuncties zich niet correct ontwikkelen in de kinderjaren, waaronder beweging, eten, ademhaling, spraak en mentale vermogens.

Hoe werkt dit middel?

De werkzame stof in Upstaza, eladocagene exuparvovec, is een soort virus dat adeno-geassocieerd virus wordt genoemd en dat is aangepast om een kopie van het *DDC-gen* te bevatten dat goed werkt. Upstaza wordt toegediend via infusie (indruppeling) in een deel van de hersenen dat het putamen wordt genoemd, waar AADC wordt aangemaakt. Het adeno-geassocieerde virus zorgt ervoor dat het *DDC-gen* in de hersencellen wordt ingebracht. Op deze manier kunnen de cellen door Upstaza AADC aanmaken, zodat het lichaam vervolgens de stoffen kan aanmaken die het zenuwstelsel nodig heeft.

Het adeno-geassocieerde virus dat wordt gebruikt om het gen af te leveren, veroorzaakt geen infecties bij mensen.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent of uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u of uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Lichte tot matige oncontroleerbare schokkerige bewegingen (ook wel dyskinesie genoemd) of slaapstoornissen (slapeloosheid) kunnen 1 maand na de behandeling met Upstaza optreden of verergeren, en gedurende een aantal maanden aanhouden. De arts zal beslissen of u of uw kind behandeling voor deze effecten nodig heeft.
- De arts zal u of uw kind controleren op complicaties van de behandeling met Upstaza, zoals het lekken van de vloeistof rond de hersenen, ontsteking van het vlies rond de hersenen (meningitis) of ontsteking van de hersenen (encefalitis).
- In de dagen die volgen op de operatie controleert de arts u of uw kind op complicaties die het gevolg zijn van de operatie, de ziekte en de algemene verdoving. Sommige ziektesymptomen kunnen gedurende die periode versterkt optreden.
- Sommige specifieke symptomen van AADC-deficiëntie kunnen na de behandeling aanhouden, bijvoorbeeld invloed op de stemming, zweten en de lichaamstemperatuur.
- Na de behandeling kan wat geneesmiddel in de lichaamsvloeistoffen (bijvoorbeeld traanvocht, bloed, hersenvocht en neussceet zoals snot) van u of uw kind terechtkomen. Dit staat bekend als 'verspreiding'. U of uw kind en de verzorger van uw kind (met name bij zwangerschap, borstvoeding of een onderdrukt immuunsysteem) moeten handschoenen dragen en alle gebruikte verbanden en andere afvalmaterialen met traanvocht en neussceet (snot) in afgesloten zakjes doen alvorens ze weg te gooien. U moet deze voorzorgsmaatregelen gedurende 14 dagen opvolgen.
- U of uw kind mag geen bloed, organen, weefsels en cellen voor transplantatie afstaan na de behandeling met Upstaza. Dit is omdat Upstaza een gentherapieproduct is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Upstaza is **niet** onderzocht bij kinderen jonger dan 18 maanden. Bij kinderen boven de 12 jaar is slechts beperkte ervaring beschikbaar.

Gebruikt u of uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast Upstaza nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan de arts.

Uw arts zal bevestigen of u of uw kind de vaccinaties gewoon kan krijgen of dat er aanpassingen aan het schema nodig zijn.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

De effecten van dit middel op de zwangerschap en het ongeboren kind zijn niet bekend.

Upstaza is niet onderzocht bij vrouwen die borstvoeding geven.

Er is geen informatie over het effect van Upstaza op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

Upstaza bevat natrium en kalium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel aan u of uw kind toegediend?

- U of uw kind zal Upstaza toegediend krijgen in een operatiekamer door neurochirurgen die ervaring hebben met hersenoperaties.
- Upstaza wordt toegediend onder algehele verdoving. De neurochirurg zal met u praten over de verdoving (anesthesie) en hoe deze zal worden gegeven.
- Voordat Upstaza wordt toegediend, maakt de neurochirurg twee kleine gaatjes in de schedel van u of uw kind, één aan elke kant.
- Upstaza zal dan via infusie worden toegediend door deze gaten op vier plaatsen in de hersenen van u of uw kind, in een gebied dat het putamen wordt genoemd.
- Na de infusie worden de twee gaten gesloten en krijgt u of uw kind een hersenscan.
- U of uw kind moet een paar dagen in of nabij het ziekenhuis blijven om toe te zien op uw herstel of het herstel van uw kind en met de neurochirurg te kijken of er bijwerkingen van de operatie of de verdoving zijn.
- De arts ziet u of uw kind twee keer in het ziekenhuis, eenmaal ongeveer 1 week na de operatie, en vervolgens 3 weken na de operatie, om het herstel verder op te volgen en te controleren op eventuele bijwerkingen van de operatie en de behandeling.

Heeft u of uw kind te veel dit middel toegediend gekregen?

Omdat dit middel aan u of uw kind wordt toegediend door een arts, is het onwaarschijnlijk dat u of uw kind te veel krijgt toegediend. Als dit gebeurt, zal de arts de klachten behandelen, indien nodig.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen bij Upstaza:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Slapeloosheid (slaapproblemen)
- Dyskinesie (niet-controleerbare schokkerige bewegingen)

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Problemen met eten
- Prikkelbaarheid
- Toename van de speekselproductie

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen bij de operatie om Upstaza toe te dienen:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Laag gehalte van rode bloedcellen (anemie)
- Lekkage van de vloeistof rond de hersenen (hersenvocht genaamd) (mogelijke klachten zijn hoofdpijn, misselijkheid en braken, pijn of stijfheid van de nek, verandering in het gehoor, gevoel van verlies van evenwicht, duizeligheid)

De volgende bijwerkingen kunnen optreden binnen de 2 weken volgend op de operatie voor het toedienen van Upstaza, hetzij als gevolg van de verdoving of als postoperatieve bijwerkingen:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Longontsteking
- Lage hoeveelheid kalium in het bloed

- Prikkelbaarheid
- Hypotensie (lage bloeddruk)
- Bloeding in het maag-darmkanaal, diarree
- Doorligwonden
- Koorts
- Afwijkende geluiden bij de ademhaling

Vaak (komt voor tot bij 1 op de 10 gebruikers)

- Gastro-enteritis
- Dyskinesie (oncontroleerbare schokkerige bewegingen)
- Cyanose (blauwachtige verkleuring van de huid als gevolg van lage hoeveelheden zuurstof in het bloed)
- Hypovolemische shock (ernstig verlies van bloed of lichaamsvocht)
- Ademhalingsfalen
- Mondzweren
- Luierslag, uitslag
- Hypothermie (onderkoeling)
- Tandtrekking

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

De volgende informatie is enkel bedoeld voor artsen.

Dit middel wordt bewaard in het ziekenhuis. Het moet bevroren worden bewaard en vervoerd bij of beneden -65 °C. Het wordt voor het gebruik ontdooid en eenmaal ontdooid moet het binnen 6 uur gebruikt worden. Het mag niet opnieuw worden ingevroren.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na EXP.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is eladocagene exuparvovec. Elke 0,5 ml oplossing bevat 2.8×10^{11} vectorgenomen eladocagene exuparvovec.

De andere stoffen in dit middel zijn kaliumchloride, natriumchloride, kaliumdiwaterstoffsosfaat, dinatriumwaterstoffsosfaat, poloxameer 188, water voor injecties (zie rubriek 2 “Upstaza bevat natrium en kalium”).

Hoe ziet Upstaza eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Upstaza is een heldere tot licht ondoorzichtige, kleurloze tot vaalwitte oplossing voor infusie, geleverd in een doorzichtige glazen injectieflacon.

Elke doos bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

PTC Therapeutics International Limited
70 Sir John Rogerson's Quay

Dublin 2
Ierland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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.
(Ierland/Irlande/Irland)
+353 (0)1 447 5165
medinfo@ptcbio.com

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies over voorbereiding, toediening en te nemen maatregelen in geval van accidentele blootstelling en verwijdering van Upstaza

Elke injectieflacon is enkel voor eenmalig gebruik. Dit geneesmiddel mag alleen met behulp van de SmartFlow ventriculaire canule via infusie worden toegediend.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerd virus. Tijdens de voorbereiding, toediening en afvoer dienen persoonlijke beschermingsmiddelen (waaronder een schort, veiligheidsbril, masker en handschoenen) te worden gedragen bij hantering van eladocagene exuparvovec en materiaal dat in aanraking is gekomen met de oplossing (vast en vloeibaar afval).

Ontdooiing in de ziekenhuisapotheek

- Upstaza wordt ingevroren afgeleverd bij de apotheek en moet bewaard worden bij of beneden -65 °C in de buitenverpakking tot preparatie voor gebruik.
- Upstaza moet aseptisch worden behandeld onder steriele condities.
- Laat de bevroren injectieflacon Upstaza rechtopstaand ontdooien op kamertemperatuur tot de inhoud volledig is ontdooid. Keer de injectieflacon ongeveer 3 keer voorzichtig om, NIET schudden.
- Inspecteer Upstaza na het mengen. Als er deeltjes, troebelheid of verkleuring zichtbaar zijn, mag het geneesmiddel niet worden gebruikt.

Vorbereiding voorafgaand aan toediening

- Verplaats de injectieflacon, injectiespuit, naald, spuitkap, steriele zakken, of steriele verpakking in overeenstemming met de ziekenhuisprocedure voor de overdracht en het gebruik van de gevulde injectiespuit in de geplande operatiekamer, en het etiket naar de biologische veiligheidswerkkast (*Biological Safety Cabinet*, BSC). Draag steriele handschoenen en andere persoonlijke beschermingsmiddelen (waaronder een schort, veiligheidsbril en masker) volgens de normale procedure voor BSC-werk.
- Open de 1 ml of de 5 ml injectiespuit [1 ml of de 5 ml, polypropyleen injectiespuiten met latexvrije elastomeren zuiger, behandeld met medisch geschikte siliconenolie] en etiketteer als geneesmiddelgepulde injectiespuit volgens de apotheekprocedure en de lokale voorschriften.
- Bevestig de filternaald van 18 of 19 gauge [naalden van 18 of 19 gauge, 1,5 inch, roestvrij staal, 5 µm filter] op de injectiespuit.
- Trek het volledige volume uit de injectieflacon met Upstaza in de injectiespuit op. Draai de injectieflacon en spuit om en trek de naald gedeeltelijk terug of verander de hoek van de naald indien nodig om zoveel mogelijk van het geneesmiddel te kunnen optrekken.
- Zuig lucht in de injectiespuit zodat het geneesmiddel uit de naald wordt getrokken. Verwijder de naald voorzichtig van de 1 ml of de 5 ml injectiespuit met Upstaza. Ontlucht de injectiespuit totdat er geen luchtbelletten meer zijn en sluit deze dan af met een spuitkap.
- Wikkel de injectiespuit in een steriele plastic zak (of meerdere zakken op basis van de standaard ziekenhuisprocedure) en plaats deze in een geschikte secundaire container (bijvoorbeeld harde plastic koeltas) voor aflevering in de operatiekamer op kamertemperatuur. Gebruik van de injectiespuit (d.w.z. aansluiten van de injectiespuit op de injectiespuitpomp en starten met het voorvullen van de canule) moet beginnen binnen 6 uur na aanvang van ontdoing van het geneesmiddel.

Toediening in de operatiekamer

- Sluit de injectiespuit met Upstaza stevig aan op de SmartFlow ventriculaire canule.
- Installeer de injectiespuit met Upstaza in een injectiespuitinfusiepomp die compatibel is met de 1 ml of de 5 ml injectiespuit. Pomp Upstaza met de infusiepomp aan 0,003 ml/min tot de eerste druppel Upstaza aan de punt van de naald zichtbaar is. Stop en wacht totdat u klaar bent voor infusie.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel en onbedoelde blootstelling

- Accidentele blootstelling aan eladocagene exuparvovec, waaronder contact met huid, ogen en slijmvliezen, moet worden vermeden.
- In het geval van blootstelling van de huid moet het aangedane gebied gedurende ten minste 5 minuten grondig worden gereinigd met zeep en water. In het geval van blootstelling van de ogen moet het aangedane gebied grondig worden gespoeld met water gedurende ten minste 5 minuten.
- In het geval van prikwonden met de naald moet het aangedane gebied grondig worden gereinigd met zeep en water en/of een ontsmettingsmiddel.
- Al het ongebruikte eladocagene exuparvovec of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor farmaceutisch afval. Mogelijk gemorst materiaal moet worden verwijderd met absorberend gaas en moet worden gedesinfecteerd met een bleekoplossing gevolgd door alcoholdoekjes.
- Na toediening wordt het risico van verspreiding als laag beschouwd. Het wordt aanbevolen dat zorgverleners en de families van patiënten worden geïnformeerd over de juiste voorzorgsmaatregelen bij het omgaan met lichaamsvloeistoffen van de patiënt en met afval. Deze maatregelen moeten gedurende 14 dagen na toediening van eladocagene exuparvovec worden opgevolgd (zie rubriek 4.4 van de SPC).

Dosering

De behandeling moet worden toegediend in een centrum dat is gespecialiseerd in stereotactische neurochirurgie, door een gekwalificeerde neurochirurg en onder gecontroleerde aseptische omstandigheden.

De patiënten krijgen een totale dosis van $1,8 \times 10^{11}$ vg, waarbij deze dosis wordt toegediend via vier infusies van 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (twee per putamen).

De dosering is hetzelfde voor de hele populatie die onder de indicatie valt.

Wijze van toediening

Intraputaminaal gebruik.

Toediening van Upstaza kan mogelijk na de operatie lekken van hersenvocht veroorzaken. Patiënten die een behandeling met Upstaza ondergaan, moeten na de toediening zorgvuldig worden gecontroleerd.

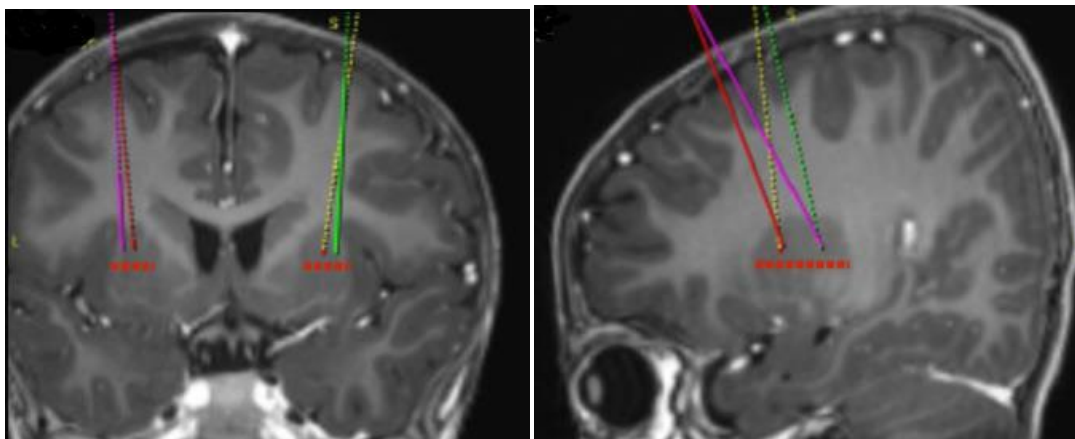
Neurochirurgische toediening

Upstaza is een injectieflacon voor eenmalig gebruik, waarvan de inhoud tijdens één chirurgische sessie via bilaterale intraputaminale infusie in twee locaties per putamen wordt toegediend. Vier afzonderlijke infusies van gelijke volumes worden uitgevoerd, met toediening aan het rechter anterieur putamen, rechter posterieur putamen, linker anterieur putamen, en linker posterieur putamen.

Volg de onderstaande stappen om Upstaza toe te dienen:

- De gewenste infusieplaatsen worden gedefinieerd volgens de standaard stereotactische neurochirurgische praktijk. Upstaza wordt toegediend als een bilaterale infusie (2 infusies per putamen) met een intracraniale canule. De 4 uiteindelijke doelen voor elk traject moeten worden gedefinieerd als 2 mm dorsaal van (boven) de anterieure en posterieure doelplaatsen in het mid-horizontale vlak (afbeelding 1).

Afbeelding 1 Vier doelplaatsen voor infusie



- Nadat stereotactische registratie is voltooid, moet het ingangspunt op de schedel worden gemarkeerd. Er moet een chirurgische toegang door het schedelbot en de dura worden gemaakt.
- De infusiecanule wordt op grond van de geplande trajecten met behulp van stereotactische instrumenten geplaatst op het aangewezen punt in het putamen. Houd er rekening mee dat voor elke putamen afzonderlijk de infusiecanule wordt geplaatst en de infusie uitgevoerd.
- Upstaza wordt via infusie toegediend met een snelheid van 0,003 ml/min in elk van de 2 doelplaatsen per putamen. Er wordt per putamenlocatie 0,08 ml Upstaza via infusie toegediend, wat leidt tot 4 infusies met een totaal volume van 0,320 ml (of $1,8 \times 10^{11}$ vg).

- Beginnend met de eerste doellocatie, wordt de canule via een boorgat in het putamen ingebracht en vervolgens langzaam teruggetrokken, waarbij 0,08 ml Upstaza over het geplande traject wordt verspreid voor optimale verdeling in het putamen.
- Na de eerste infusie wordt de canule teruggetrokken en vervolgens opnieuw ingebracht op de volgende doelplaats, waarbij dezelfde procedure wordt herhaald voor de andere 3 doelplaatsen (anterieur en posterieur per putamen).
- Na de standaard neurochirurgische sluitingsprocedures ondergaat de patiënt dan een postoperatieve beeldvorming van de hersenen (magnetische resonantiebeeldvorming [MRI] of gecomputeriseerde tomografie [CT]) om te verzekeren dat er geen complicaties zijn (d.w.z. bloeding).
- De patiënt moet na de procedure minimaal 48 uur in de buurt blijven van het ziekenhuis waar de procedure werd uitgevoerd. De patiënt kan na de procedure naar huis terugkeren, op basis van het advies van de behandelende arts. De zorg na de behandeling moet worden geleid door de neurochirurg en de verwijzend neuroloog. De patiënt moet 7 dagen na de operatie voor een vervolgspraak terugkomen om te controleren dat er zich geen complicaties hebben voorgedaan. Een tweede vervolgspraak zou 2 weken later moeten plaatsvinden (dat wil zeggen 3 weken na de operatie) om het postoperatief herstel en het optreden van bijwerkingen te controleren.
- De patiënten krijgen de mogelijkheid om deel te nemen aan een register voor verdere evaluatie van de veiligheid en doeltreffendheid van de behandeling op lange termijn in de normale klinische praktijk.