

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Upstaza 2,8 x 10¹¹ Vektorgenome (Vg)/0,5 ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Eladocagene exuparvec ist ein Arzneimittel zur Gentherapie, das die humane Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase (hAADC) exprimiert. Es handelt sich um einen nicht replizierenden rekombinanten Vektor auf Grundlage des Adeno-assoziierten Virus vom Serotyp 2 (AAV2), der die cDNA des humanen Dopa-Decarboxylase(DDC)-Gens enthält und unter der Kontrolle eines Zytomegalievirus(CMV)-Promoters ist.

Eladocagene exuparvec wird in menschlichen embryonalen Nierenzellen mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Einzeldosis-Durchstechflasche enthält 2,8 × 10¹¹ Vg von Eladocagene exuparvec in 0,5 ml extrahierbarer Lösung. Jeder ml der Lösung enthält 5,6 x 10¹¹ Vg Eladocagene exuparvec.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Nach dem Auftauen, ist die Infusionslösung eine klare bis leicht trübe, farblose bis blassweiße Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Upstaza ist indiziert für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte in einem Zentrum, das auf stereotaktische Neurochirurgie spezialisiert ist, von einem qualifizierten Neurochirurgen unter kontrollierten aseptischen Bedingungen verabreicht werden.

Dosierung

Die Patienten erhalten eine Gesamtdosis von 1,8 × 10¹¹ Vg als vier (zwei pro Putamen) 0,08-ml-Infusionen (0,45 × 10¹¹ Vg).

Die Dosierung ist dieselbe für die gesamte von dem Anwendungsgebiet erfasste Population.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec bei Kindern im Alter von unter 18 Monaten ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Bei Patienten ab 12 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec bei diesen Patienten ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben. Dosisanpassungen dürfen nicht in Betracht gezogen werden.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion nicht untersucht.

Immunogenität

Es gibt keine Sicherheits- oder Wirksamkeitsdaten für Patienten, deren neutralisierender AAV2-Antikörperspiegel vor der Behandlung $> 1:20$ betrug (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zur intraputaminale Anwendung.

Vorbereitung

Upstaza ist eine sterile Infusionslösung, die vor der Verabreichung von der Krankenhausapotheke aufgetaut und vorbereitet werden muss.

Genauere Hinweise zur Vorbereitung, Verabreichung, Maßnahmen bei einer versehentlichen Exposition und Entsorgung von Upstaza, siehe Abschnitt 6.6.

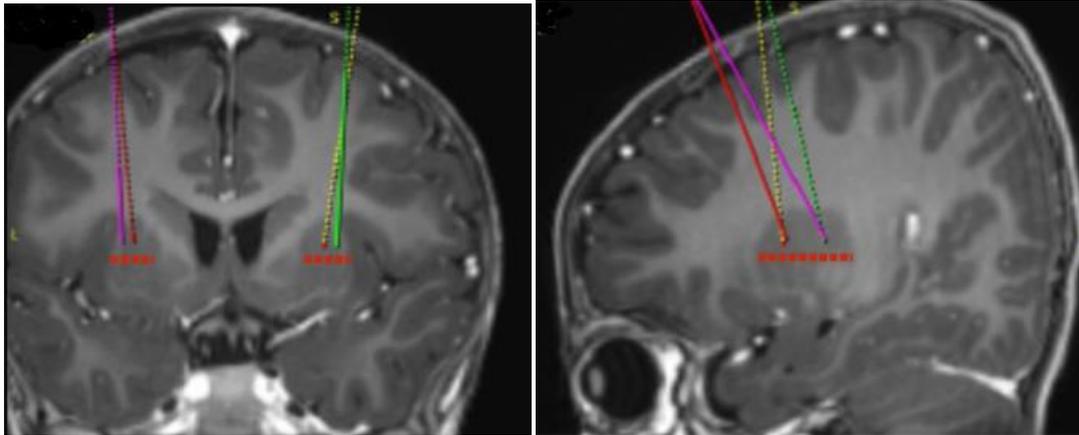
Neurochirurgische Verabreichung

Upstaza ist eine Einzeldosis-Durchstechflasche und wird mittels bilateraler intraputaminale Infusion während einer chirurgischen Sitzung in zwei Bereiche pro Putamen verabreicht. Vier separate Infusionen von gleichen Volumina werden in das rechte anteriore Putamen, rechte posteriore Putamen, linke anteriore Putamen und linke posteriore Putamen verabreicht.

Für Hinweise zur Vorbereitung der Infusion von Upstaza im Operationssaal, siehe Abschnitt 6.6.

Die angestrebten Infusionsstellen werden gemäß der stereotaktischen neurochirurgischen Standardpraxis definiert. Upstaza wird als eine bilaterale Infusion (2 Infusionen pro Putamen) mit einer intrakraniellen Kanüle verabreicht. Die 4 endgültigen Ziele für jeden Zielkanal sind als 2 mm dorsal zu (über) den vorderen und hinteren Zielpunkten in der mittelhorizontalen Ebene zu definieren (Abbildung 1).

Abbildung 1 Die vier Zielpunkte für die Infusionsstellen



- Nachdem die stereotaktische Registrierung abgeschlossen ist, wird der Eingangspunkt auf dem Schädel markiert. Es wird der chirurgische Zugang durch den Schädelknochen und die Dura durchgeführt.
- Die Infusionskanüle wird mithilfe von stereotaktischen Instrumenten auf der Grundlage der geplanten Zielkanäle an den Zielpunkt im Putamen gesetzt. Es ist wichtig zu beachten, dass die Infusionskanüle für jedes Putamen getrennt gesetzt und die Infusion für jedes Putamen getrennt durchgeführt wird.
- Upstaza wird bei einer Rate von 0,003 ml/min in jeden der 2 Zielpunkte jedes Putamens infundiert; pro putaminale Infusionsstelle wird 0,08 ml Upstaza infundiert, bei insgesamt 4 Infusionen mit einem Gesamtvolumen von 0,320 ml (oder $1,8 \times 10^{11}$ Vg).
- Beginnend mit der ersten Zielstelle, wird die Kanüle durch ein Trepanationsloch in das Putamen eingeführt und dann langsam zurückgezogen. Dabei erfolgt die Verteilung von 0,08 ml Upstaza entlang des festgelegten Zielkanals zur Optimierung der Verteilung im Putamen.
- Nach der ersten Infusion wird die Kanüle zurückgezogen und dann an den nächsten Zielpunkt gesetzt. Das gleiche Verfahren wird für die anderen 3 Zielpunkte (anteriorer und posteriorer Bereich jedes Putamens) wiederholt.
- Nach den standardmäßigen neurochirurgischen Verschlussverfahren wird der Patient einer postoperativen Computertomografie unterzogen, um sicherzustellen, dass keine Komplikationen (d. h. Blutungen) vorhanden sind.
- Der Patient muss für mindestens 48 Stunden nach dem Eingriff in der Nähe des Krankenhauses verbleiben, in dem das Verfahren durchgeführt wurde. Nach dem Eingriff kann der Patient auf der Grundlage der Empfehlung des behandelnden Arztes nach Hause gehen. Die Versorgung nach der Behandlung sollte vom überweisenden pädiatrischen Neurologen und mit dem Neurochirurgen erfolgen. Der Patient sollte für eine Nachbeobachtung 7 Tage nach der Operation erscheinen, um sicherzustellen, dass keine Komplikationen aufgetreten sind. 2 Wochen später (d. h. 3 Wochen nach der Operation) sollte ein zweiter Nachbeobachtungstermin zur Überwachung der postoperativen Erholung und des Auftretens von unerwünschten Ereignissen stattfinden.
- Den Patienten wird angeboten, zur weiteren Beurteilung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung unter normalen Bedingungen der klinischen Praxis in ein Register aufgenommen zu werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Vorbereitung und Infusion von Upstaza müssen stets die angemessenen aseptischen Techniken eingehalten werden.

Überwachung

Patienten, die sich einer Gentherapie unterziehen, sollten im perioperativen Zeitraum engmaschig auf behandlungsbedingte Komplikationen, Komplikationen im Zusammenhang mit ihrer zugrunde liegenden Erkrankung und Risiken in Zusammenhang mit der Vollnarkose überwacht werden. Bei Patienten kann es möglicherweise infolge der Operation und der Narkose zu Verschlimmerungen der Symptome ihres zugrunde liegenden AADC-Mangels kommen (siehe Abschnitt 4.8).

Autonome und serotonerge Symptome von AADC können nach der Behandlung mit Eladocagene exuparvovec fortbestehen.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Immunogenität

Für Patienten mit Anti-AAV2-Antikörperspiegel $> 1:20$ vor der Behandlung sind keine Erfahrungen mit Eladocagene exuparvovec verfügbar.

Austritt zerebrospinaler Flüssigkeit

Zerebrospinale Flüssigkeit (ZSF) tritt aus, wenn ein Riss oder Loch in den Meningen, die das Gehirn oder Rückenmark umgeben, vorhanden ist, aus dem die ZSF entweichen kann. Upstaza wird mittels bilateraler intraputaminer Infusion über Trepanationslöcher verabreicht. Daher kann es postoperativ zu einem ZSF-Austritt kommen. Patienten, die sich einer Behandlung mit Eladocagene exuparvovec unterziehen, sollten nach der Verabreichung sorgfältig auf einen ZSF-Austritt überwacht werden, insbesondere im Zusammenhang mit dem Risiko einer Meningitis und Enzephalitis.

Dyskinesie

Patienten mit AADC-Mangel haben möglicherweise aufgrund ihres chronischen Dopamin-Mangels eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Dopamin. Nach der Behandlung mit Eladocagene exuparvovec wurde bei 24 von 28 Patienten eine erhöhte Dyskinesie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die erhöhte Dyskinesie aufgrund dieser Dopamin-Empfindlichkeit beginnt im Allgemeinen 1 Monat nach der Verabreichung der Gentherapie und klingt über mehrere Monate allmählich ab. Die Anwendung von Dopamin-Antagonisten (Risperidon) kann erwogen werden, um Dyskinesie-Symptomen zu beeinflussen (siehe Abschnitt 5.1).

Risiko einer Freisetzung (Shedding)

Das Risiko einer Freisetzung wird als gering angesehen, da die systemische Verteilung von Eladocagene exuparovec sehr begrenzt ist (siehe Abschnitt 5.2). Als Vorsichtsmaßnahme sollten die Patienten/Pflegepersonen darauf hingewiesen werden, Abfallmaterial, das aufgrund von Bandagen und/oder Sekreten (Tränen, Blut, Nasensekrete und ZSF) anfällt, ordnungsgemäß zu entsorgen. Dazu gehört die Lagerung von Abfallmaterial in versiegelten Beuteln vor der Entsorgung und das Tragen von Handschuhen beim Verbandwechsel und bei der Abfallentsorgung. Diese Vorsichtsmaßnahmen sollten für 14 Tage nach der Verabreichung von Eladocagene exuparovec befolgt werden. Patienten/Pflegepersonen wird das Tragen von Handschuhen beim Verbandwechsel und bei der Abfallentsorgung empfohlen, besonders falls die Pflegeperson schwanger ist, stillt oder an einer Immundefizienz leidet.

Blut-, Organ-, Gewebe- und Zellspende

Mit Upstaza behandelte Patienten dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen zur Transplantation spenden.

Natrium- und Kaliumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Kalium (39 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „kaliumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aufgrund der sehr begrenzten systemischen Verteilung von Eladocagene exuparovec werden keine Wechselwirkungen erwartet.

Impfungen

Der Impfplan sollte wie gewöhnlich befolgt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des Fehlens einer systemischen Exposition und der vernachlässigbaren Biodistribution in den Gonaden, ist das Risiko für eine Keimbahnübertragung gering.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Eladocagene exuparovec bei schwangeren Frauen vor. Es wurden keine tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Eladocagene exuparovec durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Eladocagene exuparovec in die Muttermilch übergeht.

Eladocagene exuparovec wird nach der intraputaminale Verabreichung nicht systemisch resorbiert und es wird keine Wirkung auf gestillte Neugeborene/Säuglinge erwartet.

Fertilität

Es gibt keine klinischen oder nichtklinischen Daten zur Wirkung von Eladocagene exuparovec auf die Fertilität.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheitsinformationen wurden in 3 offenen klinischen Studien beobachtet, in denen Eladocagene exuparvovec 28 Patienten mit AADC-Mangel im Alter von 19 Monaten bis 8,5 Jahren zum Zeitpunkt der Dosierung verabreicht wurde. Die Patienten wurden für eine mediane Dauer von 52,3 Monaten (von einem Minimum von 3,1 Monaten bis zu einem Maximum von 9,63 Jahren) beobachtet. Die häufigste Nebenwirkung war Dyskinesie; sie wurde bei 24 Patienten (85,7 %) berichtet und war während der ersten 2 Monate nach der Behandlung ausgeprägter.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit folgendermaßen klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Nebenwirkungen, die bei ≥ 2 Patienten in 3 offenen klinischen Studien auftraten (n = 28)

| Systemorganklasse | Sehr häufig | Häufig |
|--|------------------------------------|-----------------|
| Psychiatrische Erkrankungen | Einschlafstörungen, Reizbarkeit | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Dyskinesie | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes | | Hypersalivation |

Tabelle 2 Mit dem neurochirurgischen Eingriff assoziierte Nebenwirkungen, die bei ≥ 2 Patienten in 3 offenen klinischen Studien auftraten (n = 28)

| Kategorie der Nebenwirkung | Sehr häufig |
|--|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Anämie |
| Erkrankungen des Nervensystems | Austritt zerebrospinaler Flüssigkeit ^a |

^a Kann auch Pseudomeningozele umfassen

Tabelle 3 Mit der Narkose und postoperative assoziierte Nebenwirkungen, die bei ≥ 2 Patienten in 3 offenen klinischen Studien auftraten (n = 28)

| Kategorie der Nebenwirkung | Sehr häufig | Häufig |
|--|--------------|------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Pneumonie | Gastroenteritis |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Hypokaliämie | |
| Psychiatrische Erkrankungen | Reizbarkeit | |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Dyskinesie |
| Herzerkrankungen | | Zyanose |
| Gefäßerkrankungen | Hypotonie | Hypovolämischer Schock |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | Ateminsuffizienz |

| | | |
|--|--|--|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Blutung des oberen Gastrointestinaltrakts, Durchfall | Mundulzeration |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Dekubitus, Windeldermatitis, Ausschlag |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Pyrexie Abnormale Atemgeräusche | Hypothermie |
| Chirurgische und medizinische Eingriffe | | Zahnextraktion |

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Dyskinesie

Dyskinesie-Ereignisse wurden in 24 Patienten (85,7 %) berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Von den 35 Dyskinesie-Ereignissen waren 33 Ereignisse leicht bis mittelschwer und 2 Ereignisse waren schwer. Die Mehrzahl der Ereignisse klangen in etwa 2 Monaten ab und innerhalb von 7 Monaten klangen alle ab. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten von Dyskinesie-Ereignissen betrug 25,8 Tage nach Erhalt der Gentherapie. Die Dyskinesie-Ereignisse konnten mit der routinemäßigen medizinischen Versorgung, wie antidopaminerge Therapie, behandelt werden.

Immunogenität

Die Anti-AAV2-Antikörpertiter wurden in den klinischen Studien vor und nach der Gentherapie gemessen. Alle Patienten, die Eladocagene exuparvovec erhielten, hatten vor der Behandlung Anti-AAV2-Antikörpertiter gleich oder kleiner als 1:20. Nach der Behandlung, waren die meisten Studienteilnehmer (n = 18) mindestens einmal innerhalb der ersten 12 Monate positiv für Anti-AAV2-Antikörper. Im Allgemeinen stabilisierte sich der Antikörperspiegel mit der Zeit oder er sank ab. Es gab kein bestimmtes Programm zur Nachbeobachtung, um mögliche Immunogenitätsreaktionen in den klinischen Studien zu erfassen. Das Vorhandensein von Anti-AAV2-Antikörpern in den klinischen Studien war jedoch Berichten zufolge nicht mit einer Zunahme der Schwere, der Anzahl der Nebenwirkungen oder mit einer verminderten Wirksamkeit verbunden.

Es sind keine Erfahrungen mit Eladocagene exuparvovec bei Patienten mit einem Anti-AAV2-Antikörperspiegel > 1:20 vor der Behandlung verfügbar.

Die Immunantwort auf das Transgen und die zelluläre Immunantwort wurden nicht gemessen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit einer Eladocagene exuparvovec-Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung wird eine symptomatische und unterstützende Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes empfohlen. Eine engmaschige Überwachung klinischer und Laborparameter (einschließlich großes Blutbild mit Differentialblutbild und umfassendes metabolisches Panel) in Bezug auf die systemische Immunantwort wird empfohlen. Für Anweisungen im Falle einer versehentlichen Exposition, siehe Abschnitt 6.6.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: {Gruppe}, ATC-Code: {noch nicht zugewiesen}

Wirkmechanismus

AADC-Mangel ist ein angeborener Fehler der Neurotransmitter-Biosynthese am Dopa-Decarboxylase(*DDC*)-Gen mit autosomal rezessiver Vererbung. Das *DDC*-Gen kodiert das AADC-Enzym, das L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) in Dopamin umwandelt. Mutationen am *DDC*-Gen führen zu einer Verringerung oder einem Ausbleiben der AADC-Enzymaktivität, was zu einer Verringerung der Konzentrationen von Dopamin führt und dazu, dass die meisten Patienten mit AADC-Mangel, Entwicklungsmeilensteine nicht erreichen.

Eladocagene exuparvec ist eine Gentherapie auf der Grundlage eines rekombinanten AAV2-Vektors, der die humanen cDNA für das *DDC*-Gen enthält. Nach Infusion in das Putamen führt das Produkt zu einer Expression des AADC-Enzyms und einer nachfolgenden Dopamin-Produktion. Somit kommt es zu einer Entwicklung der motorischen Funktion bei behandelten Patienten mit AADC-Mangel.

Pharmakodynamische Wirkungen

Aufnahme von L-6-[¹⁸F] fluoro-3,4-Dihydroxyphenylalanin (¹⁸F-DOPA) in das zentrale Nervensystem (ZNS)
Die Messung der Aufnahme von ¹⁸F-DOPA in das Putamen mittels Positronen-Emissionstomografie (PET) nach der Behandlung ist eine objektive Messung der de novo Dopamin-Produktion im Gehirn und bewertet den Erfolg und die Stabilität der Transduktion des AADC-Gens im Laufe der Zeit. Die meisten Patienten zeigten leichte anhaltende Anstiege der PET-spezifischen Aufnahme. Ein Anstieg war bereits nach 6 Monaten sichtbar, setzte sich 12 Monate nach der Behandlung fort und konnte für mindestens 5 Jahre aufrecht erhalten werden.

Tabelle 3 **PET-spezifische Aufnahme nach der Behandlung mit Eladocagene exuparvec (Studien AADC-010, AADC-011)**

| Zeitpunkt | Baseline (n = 20) | Veränderung im Vergleich zur Baseline Monat 12 (n = 17) | Veränderung im Vergleich zur Baseline Monat 24 (n = 15) | Veränderung im Vergleich zur Baseline Monat 60 (n = 4) |
|--------------------------|-------------------|---|---|--|
| PET-spezifische Aufnahme | 0,27 | 0,32 | 0,36 | 0,39 |

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit der Gentherapie Upstaza wurde in 2 klinischen Studien (AADC-010, AADC-011) beurteilt. Diese 2 Studien umfassten zusammen 20 Patienten mit schwerem AADC-Mangel, diagnostiziert anhand einer Abnahme der Homovanillinsäure und 5-Hydroxyindolessigsäure und einer Erhöhung des L-DOPA-ZSF-Spiegels, des Vorhandenseins einer *DDC*-Genmutation in beiden Allelen und des Vorhandenseins klinischer Symptome von AADC-Mangel (einschließlich Entwicklungsverzögerung, Hypotonie, Dystonie und okulogyre Krise [OGC]). Diese Patienten hatten bei Baseline keine Meilensteine in der motorischen Entwicklung erreicht, einschließlich der Fähigkeit zu sitzen, stehen oder gehen, was einem schweren Phänotyp entspricht. Die Patienten wurden mit einer Gesamtdosis von $1,8 \times 10^{11}$ Vg (N = 13) oder $2,4 \times 10^{11}$ Vg (N = 7) während eines einzigen operativen Eingriffes behandelt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit waren ähnlich zwischen den 2 Dosen.

Die Studie AADC-CU/1601 wurde mit einer Behandlung basierend auf einem älteren Herstellungsverfahren durchgeführt. In diese Studie wurde 8 Patienten aufgenommen, die ähnliche Ergebnisse mit dem Aufrechterhalten von einem Nutzen bis zu 60 Monaten zeigten.

Motorische Funktion

Das Erreichen von motorischen Meilensteinen wurde aus der Peabody Developmental Motor Scale, Version 2 (PDMS-2) abgeleitet. Die PDMS-2 ist eine Beurteilung der motorischen Entwicklung des Kindes bis zum Entwicklungsalter von 5 Jahren und bewertet sowohl die Grob- als auch die Feinmotorik, mit speziell auf das Erreichen motorischer Meilensteine bezogenen Aspekten. Die Aspekte der motorischen Fähigkeiten der PDMS-2 wurden ausgewählt, um die Anzahl der Patienten zu bestimmen, die mindestens die folgenden motorischen Meilensteine erreichten: 1) vollständige Kopfkontrolle, 2) Sitzen ohne Unterstützung, 3) Stehen mit Unterstützung und 4) Gehen mit Unterstützung.

Tabelle 5 fasst das Erreichen von motorischen Meilensteinen durch die Patienten zu bestimmten Zeitpunkten während der ersten 60 Monate nach Verabreichung der Behandlung und kumulativ während des gesamten klinischen Programms zusammen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde nach 24 Monaten nach der Gentherapie beurteilt. Nicht alle Studienteilnehmer erreichten bis zum Daten-Stichtag die in Tabelle 5 festgelegten Zeitpunkte.

Die Behandlung mit Eladocogene exuparvovec zeigte ein Erreichen motorischer Meilensteine schon nach 12 Monaten nach dem chirurgischen Eingriff. Das Erreichen wesentlicher motorischer Meilensteine wurde über 24 Monate hinweg und bis zu 60 Monate fortgesetzt oder beibehalten.

Tabelle 5 Anzahl der Patienten, die nach der Behandlung mit Eladocogene exuparvovec neue motorische Meilensteine der PDMS-2 erreichten (Beherrschung der Fähigkeit – Score 2; Studien AADC- 010, AADC-011)

| | Baseline | Zeitintervall nach der Behandlung (Monate) | | | | | | Insgesamt (kumulativ) nach der Behandlung |
|---------------------------|----------|--|-------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---|
| | | Vor der Behandlung N = 20 | 0 bis 3 N = 20 | 3 bis 12 N = 17 | 12 bis 24 N = 17 | 24 bis 36 N = 13 | 36 bis 48 N = 8 | |
| Motorische Meilensteine | | | | | | | | |
| Kopfkontrolle | 0 | 1 | 5 | 6 | 2 | 0 | 0 | 14 (70 %) |
| Sitzen ohne Unterstützung | 0 | 1 | 2 | 6 | 2 | 1 | 1 | 13 (65 %) |
| Stehen mit Unterstützung | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 | 1 | 0 | 6 (30 %) |
| Gehen mit Unterstützung | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 (10 %) |

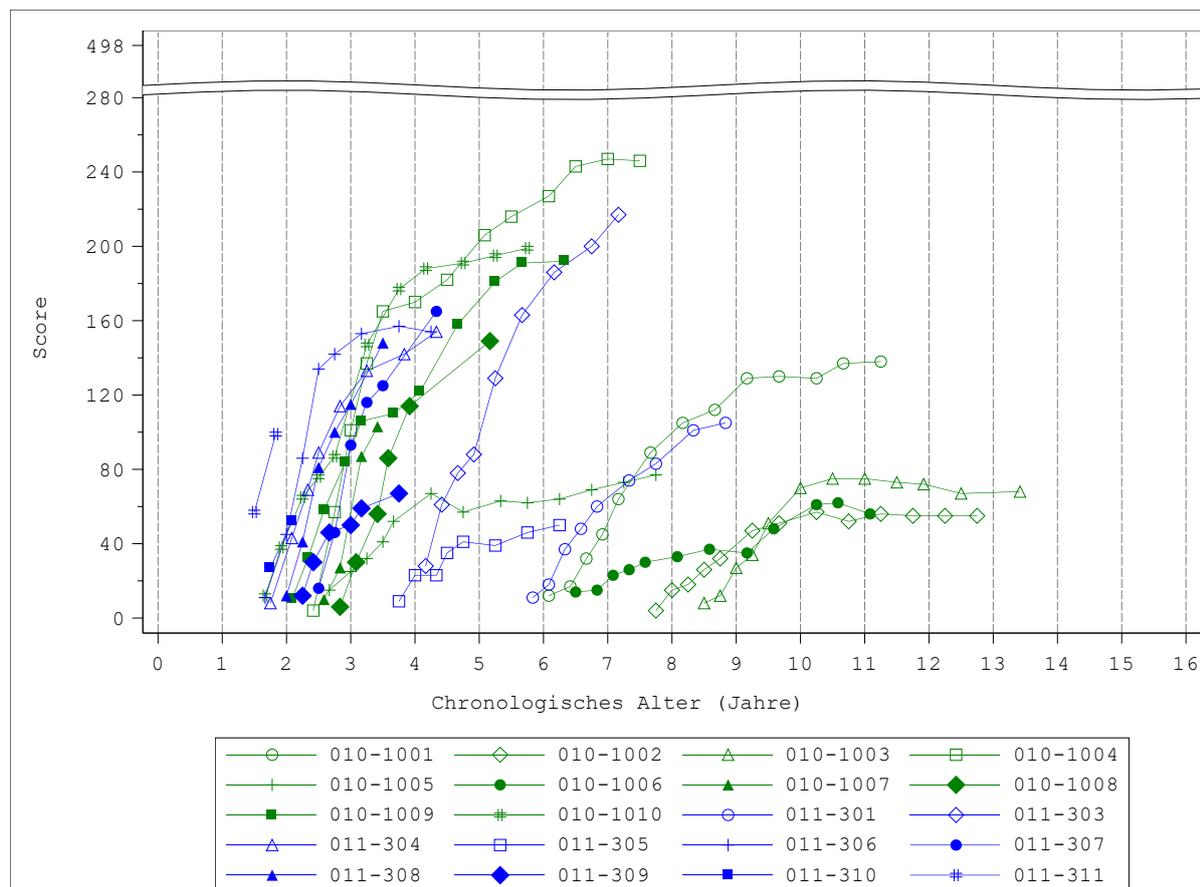
Hinweis: Die kumulative Spalte umfasst alle Studienteilnehmer, die den bestimmten Meilenstein zu irgendeinem Zeitpunkt während der klinischen Studie innerhalb von 60 Monaten erreichten. Patienten mussten mit einem Score von 2 (Hinweis auf eine Beherrschung der Fähigkeit) in Bezug auf einen Meilenstein bewertet werden, um den Meilenstein erreicht zu haben.

PDMS-2-Gesamtscore

Der PDMS-2-Gesamtscore wurde während den klinischen Studien als sekundärer Endpunkt gemessen. Die PDMS-2-Maximalscores lagen je nach Alter (< 12 Monate oder > 12 Monate) bei 450–482. Alle

mit Eladocagene exuparvovec behandelten Patienten zeigten eine Zunahme der mittleren PDMS-2-Gesamtscores im Laufe der Zeit im Vergleich zur Baseline, wobei bereits nach 3 Monaten ein Nutzen beobachtet werden konnte (Abbildung 2). Nach 24 Monaten betrug die Veränderung des Least-Square(LS)-Mittelwerts des PDMS-2-Gesamtscores im Vergleich zur Baseline 104,4 Punkte. Die Verbesserung des PDMS-2-Gesamtscores im Vergleich zur Baseline war bereits 12 Monate nach der Behandlung ersichtlich (76,1 Punkte) und hielt bis zu 60 Monate an (108,2 Punkte). Patienten, die Eladocagene exuparvovec in jüngerem Alter erhielten, zeigen ein schnelleres Ansprechen auf die Behandlung und scheinen ein höheres Endniveau zu erreichen.

Abbildung 2 Mittlere PDMS-2-Gesamtscores nach Besuch – bis Monat 60 (Studien AADC-010, AADC-011)



Körpergewicht

Sechzehn von 17 Patienten (94 %) konnten ihr Körpergewicht über einen Zeitraum von 12 Monaten basierend auf der geschlechts- und altersspezifischen Wachstumstabelle entweder aufrechterhalten (47 %, 8 Patienten) oder an Körpergewicht zulegen (47 %, 8 Patienten).

Schlaffheit (Hypotonie), Dystonie der Gliedmaßen, reizinduzierten Dystonie

Nach der Gentherapie nahm der Prozentsatz der Patienten mit Symptomen der Schlaffheit (Hypotonie) von 77,8 % bei Baseline (N = 20) auf 46,7 % in Monat 12 (N = 17) ab. Kein Patient hatte Dystonie der Gliedmaßen und reizinduzierter Dystonie 12 Monate nach der Behandlung im Vergleich zu 66,7 % bzw. 11,1 % der Patienten bei der Baseline (N = 20).

OGC-Episoden

Nach der Gentherapie nahm die Dauer von OGC-Episoden im Laufe der Zeit ab und blieb bis zu 12 Monate nach der Behandlung auf demselben Niveau. Die durchschnittliche Dauer einer OGC betrug 12,30 Stunden/Woche bei Baseline. Diese wurde nach der Behandlung bis Monat 3 um 1,85 Stunden pro Woche und bis Monat 12 um 3,66 Stunden pro Woche (N = 6) verringert.

Das Ausmaß der Wirkung von Eladocagene exuparovec auf die autonomen Symptome des AADC-Mangels wurde nicht systematisch evaluiert.

Außergewöhnliche Umstände

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Eladocagene exuparovec durchgeführt. Eladocagene exuparovec wird als Infusion direkt in das Gehirn verabreicht und es wurde keine Verteilung außerhalb des ZNS nachgewiesen.

Verteilung

Die Biodistribution des viralen AAV2-hAADC-Vektors im Blut und Urin wurde bei den Teilnehmern mit einem validierten quantitativen Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktionstest gemessen. Bei Patienten, die mit Upstaza behandelt wurden, konnte bei Baseline und über 12 Monate nach der Behandlung hinweg kein viraler Vektor im Blut oder Urin nachgewiesen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Tierstudien durchgeführt, um die Wirkungen von Eladocagene exuparovec auf die Karzinogenese, Mutagenese und Beeinträchtigung der Fertilität zu beurteilen. In Tierstudien wurden keine toxikologischen Wirkungen auf die männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsorgane beobachtet.

Bei Ratten wurde bis zu 6 Monate nach bilateraler Infusion in das Putamen bei 21 Mal höheren Dosen als die therapeutische Dosis für Menschen auf Vg-pro-Gehirngewicht(g)-Basis keine Toxizität nachgewiesen.

Studien an Ratten zeigten keine Freisetzung von Viren ins Blut oder jegliches systemische Gewebe außerhalb des ZNS, mit Ausnahme der ZSF, für welche sich in der 6-monatigen Toxikologiestudie an Tag 7 ein positives Ergebnis ergab (Kopien/ μ g DNA). Bei der Untersuchung zu nachfolgenden Zeitpunkten (Tag 30, Tag 90 und Tag 180) waren alle Proben negativ.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kaliumchlorid
Natriumchlorid
Kaliumdihydrogenphosphat
Dinatriumhydrogenphosphat
Poloxamer 188
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete tiefgekühlte Durchstechflasche

2 Jahre

Nach dem Auftauen und Öffnen

Nach dem Auftauen darf das Arzneimittel nicht erneut eingefroren werden.

Die gefüllte Spritze, die unter aseptischen Bedingungen für die Abgabe an die Stätte des chirurgischen Eingriffs vorbereitet wurde, sollte sofort verwendet werden; falls sie nicht sofort verwendet wird, kann sie bei Raumtemperatur (unter 25 °C) aufbewahrt und innerhalb von 6 Stunden nach Beginn des Auftauens des Produkts verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tiefgekühlt lagern und transportieren bei ≤ -65 °C.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

Aufbewahrungsbedingungen nach dem Auftauen und Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Typ I Borsilikatglas mit einem silikonisierten Chlorobutyl-Stopfen mit Beschichtung, versiegelt mit einer Aluminium-Plastikkappe.

Die Packungsgröße umfasst eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen. Dieses Arzneimittel darf nur mit der ventrikulären SmartFlow-Kanüle infundiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch verändertes Virus. Während der Vorbereitung, Verabreichung und Entsorgung sollte bei der Handhabung von Eladocagene exuparvovec und von Material, das in Kontakt mit der Lösung gekommen ist (Fest- und Flüssigabfall), persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Labormantel, Sicherheitsbrille, Maske und Handschuhe) getragen werden.

Auftauen in der Krankenhausapotheke

- Upstaza wird tiefgekühlt an die Apotheke geliefert und muss bis zur Vorbereitung für die Anwendung im Umkarton bei ≤ -65 °C aufbewahrt werden.
- Upstaza soll aseptisch unter sterilen Bedingungen gehandhabt werden.
- Lassen Sie die tiefgekühlte Durchstechflasche von Upstaza aufrecht bei Raumtemperatur auftauen, bis der Inhalt vollständig aufgetaut ist. Die Durchstechflasche vorsichtig etwa 3 Mal umkehren, NICHT schütteln.
- Überprüfen Sie Upstaza nach dem Mischen. Bei sichtbaren Partikeln, Trübung oder Verfärbung das Produkt nicht verwenden.

Vorbereitung vor der Verabreichung

- Die Durchstechflasche, Spritze, Nadel, Spritzenkappe, die sterilen Beutel oder sterile Verpackungen gemäß dem Krankenhausverfahren zur Übertragung und Verwendung der gefüllten Spritze im Operationssaal zur biologischen Sicherheitswerkbank (Biological Safety Cabinet, BSC) bringen und kennzeichnen. Tragen Sie sterile Handschuhe und andere persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Labormantel, Sicherheitsbrille und Maske) gemäß dem Standardverfahren für Arbeit an der BSC.
- Die 5-ml-Spritze [5 ml, Polypropylen-Spritzen mit latexfreiem FluroTec-Kolben, geschmiert mit Silikonöl medizinischen Grades] öffnen und als mit dem Produkt gefüllte Spritze, gemäß dem Apothekenverfahren und den lokalen Vorschriften, kennzeichnen.
- Die 18- oder 19-Gauge-Filterkanüle [18 oder 19 Gauge, 2,54 cm, Edelstahl, 5- μ m-Filternadeln] an die Spritze anschließen.
- Das gesamte Volumen der Durchstechflasche von Upstaza in die Spritze ziehen. Durchstechflasche und Spritze umkehren und die Nadel etwas herausziehen oder den Winkel nach Bedarf anpassen, um die maximale Menge des Produkts in die Spritze aufzuziehen.
- Etwas Luft in die Spritze ziehen, sodass kein Produkt mehr in der Nadel vorhanden ist. Die Nadel vorsichtig von der 5-ml-Spritze mit Upstaza entfernen. Die Luft aus der Spritze entfernen, bis keine Luftblase mehr vorhanden ist, und eine Spritzenkappe aufsetzen.
- Die Spritze in einen sterilen Kunststoffbeutel (oder mehrere Beutel, je nach Standardverfahren des Krankenhauses) geben und in einen geeigneten zweiten Transportbehälter (z. B. Hartplastik-Kühlbox) für die Auslieferung in den Operationssaal bei Raumtemperatur legen. Die Verwendung der Spritze (d. h. der Anschluss der Spritze an die Spritzenpumpe und das Vorfüllen der Kanüle) muss innerhalb von 6 Stunden nach Beginn des Auftauens des Produkts stattfinden.

Verabreichung im Operationssaal

- Die Spritze mit Upstaza fest an die ventrikuläre SmartFlow-Kanüle anschließen.
- Die Spritze mit Upstaza in eine Spritzeninfusionspumpe installieren, die kompatibel mit der 5-ml-Spritze ist. Upstaza mit der Infusionspumpe bei 0,003 ml/min pumpen, bis der erste Tropfen Upstaza an der Nadelspitze zu sehen ist und dann die Pumpe bis zum Beginn der Infusion anhalten.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels oder bei einer versehentlichen Exposition

- Eine versehentliche Exposition gegenüber Eladocagene exuparvovec, einschließlich des Kontakts mit der Haut, den Augen und den Schleimhäuten, muss vermieden werden.
- Im Falle einer Exposition der Haut, muss der betroffene Bereich gründlich mit Seife und Wasser für mindestens 5 Minuten gewaschen werden. Im Falle einer Exposition der Augen, muss der betroffene Bereich gründlich für mindestens 5 Minuten mit Wasser gespült werden.
- Im Falle einer Nadelstichverletzung, muss der betroffene Bereich gründlich mit Seife und Wasser und/oder einem Desinfektionsmittel gesäubert werden.

- Sämtliches nicht verwendetes Eladocagene exuparvec und Abfallmaterial muss in Übereinstimmung mit den lokalen Leitlinien für pharmakologische Abfälle entsorgt werden. Mögliche Verschüttungen müssen mit saugfähiger Gaze aufgewischt und die Flächen mit einem Bleichmittel desinfiziert und anschließend mit Alkoholtüchern abgewischt werden.
- Nach der Verabreichung wird das Risiko einer Freisetzung als gering angesehen. Es wird empfohlen, dass Patienten und Pflegepersonen in die Vorsichtsmaßnahmen zur richtigen Handhabung von Körperflüssigkeiten des Patienten und Abfällen geschult werden und diese für 14 Tage nach der Verabreichung von Eladocagene exuparvec befolgen (siehe Abschnitt 4.4).

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1653/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

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

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

MassBiologics South Coast
1240 Innovation Way
Fall River
MA 02720
Vereinigte Staaten

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Bevor es in den einzelnen Mitgliedstaaten zur Markteinführung von Upstaza kommt, muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der nationalen zuständigen Behörde über den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials (d. h. die chirurgische Anleitung und das Apothekenhandbuch) abstimmen; dazu gehören unter anderem Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten sowie jegliche sonstige Aspekte des Materials.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass Upstaza an ausgewählte Behandlungszentren, an denen die Verabreichung des Produkts stattfindet, verteilt wird, und dass das qualifizierte Personal Schulungsmaterial erhält, einschließlich der chirurgischen Anleitung und des Apothekenhandbuchs für Upstaza.

Die Behandlungszentren werden basierend auf folgenden Kriterien gewählt:

- Vorhandensein von oder Zusammenarbeit mit einem Neurochirurgen mit Erfahrung in stereotaktischer Neurochirurgie, der in der Lage ist, Upstaza zu verabreichen;
- Vorhandensein einer Krankenhausapotheke, die die Handhabung und Vorbereitung Adeno-assoziiierter Virusvektor-basierter Gentherapieprodukte übernehmen kann;
- Verfügbare Tiefsttemperatur-Gefriergeräte (≤ -65 °C) innerhalb der Apotheke des Behandlungszentrums für die Aufbewahrung der Behandlung.

Schulungen und Anweisungen für die sichere Handhabung und Entsorgung der betroffenen Materialien 14 Tage nach der Verabreichung des Produkts sollten ebenfalls zur Verfügung gestellt werden, zusammen mit Informationen bezüglich des Ausschlusses vom Spenden von Blut, Organen, Geweben und Zellen für die Transplantation nach der Verabreichung von Upstaza.

Den qualifizierten Mitarbeitern (d. h. Neurologen, Neurochirurgen und Pharmazeuten) an den Behandlungszentren sollte Schulungsmaterial zur Verfügung gestellt werden, einschließlich:

- Genehmigte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
- Chirurgische Schulung für die Verabreichung von Upstaza, einschließlich der Beschreibung der erforderlichen Ausrüstung und der notwendigen Materialien und Verfahren für die stereotaktische Verabreichung von Upstaza. Die chirurgische Anleitung für Upstaza dient der Sicherstellung der korrekten Anwendung des Produkts zur Minimierung der Risiken in Zusammenhang mit der Verabreichung, einschließlich des Austretens von zerebrospinaler Flüssigkeit.
- Apothekenschulung, einschließlich Informationen zu Empfang, Lagerung, Ausgabe, Vorbereitung, Rückgabe und/oder Vernichtung und Rückverfolgbarkeit des Produkts.

Vor der Planung des Eingriffs, geht ein Vertreter von PTC Therapeutics die chirurgische Anleitung für Upstaza mit dem Neurochirurgen und das Apothekenhandbuch mit dem Apotheker durch.

Den Patienten und ihren Pflegepersonen sollten folgende Materialien zur Verfügung gestellt werden, einschließlich:

- Packungsbeilage, die auch in anderen Formaten verfügbar sein sollte (einschließlich Großdruck und Tondatei)
- Patientenkarte zur
 - Hervorhebung der Vorsichtsmaßnahmen zur Minimierung des Risikos einer Freisetzung
 - Hervorhebung der Bedeutung der Nachsorgebesuche und der Meldung von Nebenwirkungen beim Arzt des Patienten
 - Information medizinischer Fachkräfte, dass der Patient eine Gentherapie erhalten hat und in Bezug auf die Bedeutung der Meldung unerwünschter Ereignisse
 - Bereitstellung von Kontaktinformationen für die Meldung von unerwünschten Ereignissen

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

| Beschreibung | Fällig am |
|---|------------------|
| <p>Qualität</p> <p>Um die Qualität des Herstellungsverfahrens weiter zu beurteilen und die Patientensicherheit aufrechtzuerhalten, soll der Antragsteller die Ergebnisse der begleitenden Prozessvalidierung der nächsten Wirkstoff- und Endproduktchargen, einschließlich der Haltezeit-Daten für das Endprodukt, vorlegen. Diese Daten sollten bis zum März 2023 bereitgestellt worden sein.</p> | März 2023 |

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

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

| Beschreibung | Fällig am |
|---|---|
| <p>Studie AADC-1602 (Nachbeobachtung von klinischen Studien):</p> <p>Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Upstaza bei Patienten mit Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase(AADC)-Mangel und mit einem schweren Phänotyp weiter zu charakterisieren, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie AADC-1602, einer 10-jährigen Beobachtung der in die klinischen Studien aufgenommenen AADC-CU/1601, AADC-010 and AADC-011 Patientenpopulation, vorlegen.</p> | <p>Jährliche Vorlage bei jeder jährlichen Verlängerung</p> <p>Abschlussbericht: 30. Juni 2030</p> |
| <p>Studie PTC-AADC-MA-406 (registerbasierte Studie)</p> <p>Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Upstaza bei Patienten mit Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase(AADC)-Mangel und mit einem schweren Phänotyp weiter zu charakterisieren, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Studie PTC-AADC-MA-406, eine longitudinale, multizentrische Beobachtungsstudie von Patienten, die weltweit mit dem auf dem Markt erhältlichen Produkt behandelt wurden, basierend auf Daten eines Registers und auf Grundlage eines vereinbarten Beobachtungsplans, durchführen und die Ergebnisse dieser Studie vorlegen.</p> | <p>Jährliche Vorlage bei jeder jährlichen Verlängerung</p> |

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Upstaza 2,8 x 10¹¹ Vektorgenome/0,5 ml Infusionslösung
Eladocagene exuparvec

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,5 ml Lösung enthält 2,8 x 10¹¹ Vektorgenome von Eladocagene exuparvec

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Kaliumchlorid, Natriumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke. Für weitere Informationen bitte Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Verabreichung mittels bilateraler intraputaminer Infusion in zwei Bereiche pro Putamen.
Packungsbeilage beachten.
Intraputaminaler Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zum Einmalgebrauch.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Tiefgekühlt aufbewahren und transportieren bei ≤ -65 °C.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.
Die Durchstechflasche nach dem Auftauen innerhalb von 6 Stunden verwenden. Nicht wieder einfrieren.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel entsorgen.
Dieses Arzneimittel enthält genetisch modifiziertes Virus.
Es ist entsprechend den lokalen Richtlinien für pharmazeutische Abfälle zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1653/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

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

Upstaza 2,8 x 10¹¹ Vg/0,5 ml Infusionslösung
Eladocagene exuparvovec
Zur intraputaminale Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Upstaza 2,8 x 10¹¹ Vektorgenome/0,5 ml Infusionslösung Eladocagene exuparvovec

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind dieses Arzneimittel erhalten/erhält, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen haben oder bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Upstaza und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor Ihrer Anwendung von Upstaza oder der Anwendung von Upstaza bei Ihrem Kind beachten?
3. Wie wird Upstaza Ihnen oder Ihrem Kind verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Upstaza aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Upstaza und wofür wird es angewendet?

Was ist Upstaza?

Upstaza ist ein Arzneimittel zur Gentherapie, das den Wirkstoff Eladocagene exuparvovec enthält.

Wofür wird Upstaza angewendet?

Upstaza wird zur Behandlung von Patienten ab 18 Monaten mit einem Mangel eines Proteins namens Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC) angewendet. Dieses Protein ist für die Herstellung bestimmter Substanzen notwendig, die das Nervensystem des Körpers für seine richtige Funktion braucht.

Der AADC-Mangel ist eine vererbte Erkrankung, die durch eine Mutation (Veränderung) auf dem Gen hervorgerufen wird, das die Produktion von AADC kontrolliert (auch als *Dopadecarboxylase*- oder *DDC*-Gen bezeichnet). Die Erkrankung verhindert die Entwicklung des Nervensystems des Kindes, was bedeutet, dass viele der Körperfunktionen sich während der Kindheit nicht richtig entwickeln, einschließlich Bewegung, Essen, Atmung, sprachlicher und geistiger Fähigkeiten.

Wie wirkt Upstaza?

Der Wirkstoff in Upstaza, Eladocagene exuparvovec, ist ein Virus namens Adeno-assoziiertes Virus, das modifiziert wurde, sodass es eine richtig funktionierende Kopie des *DDC*-Gens enthält. Upstaza wird als Infusion (Tropf) in einen Bereich des Gehirns namens Putamen verabreicht, wo AADC hergestellt wird. Das Adeno-assoziierte Virus ermöglicht die Aufnahme des *DDC*-Gens in die Gehirnzellen. Auf diesem Weg ermöglicht Upstaza die AADC-Produktion durch die Zellen, so dass der Körper die Substanzen herstellen kann, die das Nervensystem braucht.

Das Adeno-assoziierte Virus, das verwendet wird, um das Gen zu übertragen, verursacht keine Krankheit im Menschen.

2. Was sollten Sie vor Ihrer Anwendung von Upstaza oder der Anwendung von Upstaza bei Ihrem Kind beachten?

Upstaza wird bei Ihnen oder Ihrem Kind nicht angewendet:

- wenn Sie oder Ihr Kind allergisch gegen Eladocagene exuparovec oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind/ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Leichte oder mittelschwere unkontrollierbare, ruckartige Bewegungen (auch als Dyskinesie bezeichnet) oder Schlafstörungen (Insomnie) können 1 Monat nach der Behandlung mit Upstaza auftreten oder sich verschlechtern und können für mehrere Monate anhalten. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie oder Ihr Kind eine Behandlung für diese Nebenwirkungen brauchen/braucht.
- Der Arzt wird Sie oder Ihr Kind auf Komplikationen der Behandlung mit Upstaza überwachen, wie Austreten der Flüssigkeit, die das Gehirn umgibt, Meningitis oder Enzephalitis.
- Innerhalb der ersten Tage nach der Operation überwacht der Arzt Sie oder Ihr Kind auf Komplikationen infolge der Operation, der Krankheit und der Vollnarkose. Einige Krankheitssymptome können in dieser Zeit verstärkt sein.
- Einige bestimmte Symptome eines AADC-Mangels halten möglicherweise nach der Behandlung an. Zu denen gehören unter anderem Beeinträchtigungen der Stimmung, des Schwitzens und der Körpertemperatur.
- Nach der Behandlung kann das Arzneimittel in Ihre Körperflüssigkeiten oder die Körperflüssigkeiten Ihres Kindes übergehen (z. B. Tränen, Blut, Nasensekrete und zerebrospinale Flüssigkeit); dies wird als „Freisetzung“ bezeichnet. Sie oder Ihr Kind und die Pflegeperson Ihres Kindes (insbesondere, wenn sie schwanger ist, stillt oder ein geschwächtes Immunsystem hat) sollten Handschuhe tragen und alle benutzten Verbände und andere Abfallmaterial mit Tränen und Nasensekreten vor der Entsorgung in versiegelten Beuteln verpacken. Sie sollten diese Vorsichtsmaßnahmen für 14 Tage befolgen.
- Sie oder Ihr Kind dürfen/darf nach der Behandlung mit Upstaza kein Blut, Organe, Gewebe und Zellen zur Transplantation spenden. Dies ist der Fall, weil Upstaza ein Gentherapie-Produkt ist.

Kinder und Jugendliche

Upstaza **wurde nicht** bei Kindern im Alter von unter 18 Monaten untersucht. Bei Kindern ab 12 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Anwendung von Upstaza zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihr Kind andere Arzneimittel anwenden/anwendet, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben/hat oder beabsichtigen/beabsichtigt, andere Arzneimittel anzuwenden.

Sie oder Ihr Kind können/kann die routinemäßigen Kinderimpfungen wie gewöhnlich erhalten.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Die Wirkungen dieses Arzneimittels auf die Schwangerschaft und das ungeborene Kind sind nicht bekannt.

Upstaza wurde nicht bei stillenden Frauen untersucht.

Es liegen keine Informationen über die Wirkung von Upstaza auf die männliche oder weibliche Fertilität vor.

Upstaza enthält Natrium und Kalium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Kalium (39 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „kaliumfrei“.

3. Wie wird Upstaza Ihnen oder Ihrem Kind verabreicht?

- Upstaza wird Ihnen oder Ihrem Kind im Operationssaal durch Neurochirurgen verabreicht, die Erfahrung in der Gehirnchirurgie haben.
- Upstaza wird unter Narkose verabreicht. Der Neurochirurg wird mit Ihnen über die Narkose sprechen und wie sie verabreicht wird.
- Vor der Verabreichung von Upstaza öffnet der Neurochirurg zwei kleine Löcher in Ihren Schädel oder den Schädel Ihres Kindes, eines auf jeder Seite.
- Upstaza wird dann über diese Löcher in vier Stellen in Ihrem Gehirn oder im Gehirn Ihres Kindes infundiert, in einem Bereich namens Putamen.
- Nach der Infusion werden die zwei Löcher geschlossen und bei Ihnen oder Ihrem Kind wird ein Gehirnschscan durchgeführt.
- Sie oder Ihr Kind werden/wird für einige Tage zur Beobachtung der Erholung und Überwachung auf Nebenwirkungen der Operation oder der Narkose bei dem Neurochirurgen im oder in der Nähe des Krankenhauses bleiben müssen.
- Der Arzt wird Sie oder Ihr Kind zweimal im Krankenhaus untersuchen, einmal etwa 1 Woche nach der Operation und dann 3 Wochen nach der Operation, um weiterhin die Erholung zu überwachen und auf Nebenwirkungen der Operation und Behandlung zu prüfen.

Wenn Ihnen oder Ihrem Kind eine größere Menge von Upstaza als vorgesehen verabreicht wird

Da dieses Arzneimittel Ihnen oder Ihrem Kind von einem Arzt verabreicht wird, ist es unwahrscheinlich, dass Ihnen oder Ihrem Kind zu viel davon verabreicht wird. Wenn dies eintritt, wird Ihr Arzt die Symptome nach Bedarf behandeln.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Die folgenden Nebenwirkungen können bei der Behandlung mit Upstaza auftreten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Nicht kontrollierbare ruckartige Bewegungen (Dyskinesie)
- Schlaflosigkeit, Reizbarkeit

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Zunahme der Speichelproduktion

Die folgenden Nebenwirkungen können aufgrund der Operation zur Verabreichung von Upstaza auftreten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Niedriger Spiegel von roten Blutkörperchen (Anämie)
- Austritt der Flüssigkeit, die das Gehirn umgibt (zerebrospinale Flüssigkeit genannt) (zu den möglichen Symptomen gehören Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Nackenschmerzen oder

Steifheit, Veränderung des Hörvermögens, Gleichgewichtsstörungen, Benommenheit oder Schwindel)

Die folgenden Nebenwirkungen können möglicherweise innerhalb der ersten 2 Wochen nach der Operation zur Anwendung von Upstaza infolge entweder der Narkose oder von Wirkungen nach einer Operation auftreten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Blutungen im Magen-Darm-Bereich, Durchfall
- Fieber, auffällige Atemgeräusche
- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Niedrige Kaliumwerte im Blut
- Reizbarkeit
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Bläuliche Verfärbung der Haut aufgrund von Sauerstoffmangel im Blut (Zyanose)
- Erweichung der Kehlkopfgewebe, was zu lauten Atemgeräuschen führt (Laryngomalazie)
- Mundgeschwüre
- Niedrige Körpertemperatur (Hypothermie)
- Magen-Darm-Entzündung (Gastroenteritis)
- Nicht kontrollierbare ruckartige Bewegungen (Dyskinesie)
- Ateminsuffizienz
- Druckgeschwür, Windelausschlag, Ausschlag
- Zahnziehen
- Extremer Verlust von Blut oder Körperflüssigkeiten (hypovolämischer Schock)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie bei sich oder bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen](#). Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Upstaza aufzubewahren?

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bestimmt.

Upstaza wird im Krankenhaus aufbewahrt. Es muss bei ≤ -65 °C tiefgekühlt aufbewahrt und transportiert werden. Es wird vor der Anwendung aufgetaut und wenn es einmal aufgetaut ist, muss es innerhalb von 6 Stunden verwendet werden. Es darf nicht erneut eingefroren werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach Verwendbar bis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Upstaza enthält

- Der Wirkstoff ist Eladocagene exuparvovec. Jede 0,5 ml Lösung enthält $2,8 \times 10^{11}$ Vektorgenome von Eladocagene exuparvovec.

Die sonstigen Bestandteile sind Kaliumchlorid, Natriumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „Upstaza enthält Natrium und Kalium“).

Wie Upstaza aussieht und Inhalt der Packung

Upstaza ist eine klare bis leicht trübe, farblose bis blassweiße Infusionslösung in einer durchsichtigen Durchstechflasche aus Glas.

Jeder Karton enthält 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

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

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise zur Vorbereitung, Verabreichung, Maßnahmen bei einer versehentlichen Exposition und Entsorgung von Upstaza

Jede Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen. Dieses Arzneimittel darf nur mit der ventrikulären SmartFlow-Kanüle infundiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch verändertes Virus. Während der Vorbereitung, Verabreichung oder Entsorgung muss bei der Handhabung von Eladocagene exuparvovec und von Material, das in Kontakt mit der Lösung gekommen ist (Fest- und Flüssigabfall), persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Labormantel, Sicherheitsbrille, Maske und Handschuhe) getragen werden.

Auftauen in der Krankenhausapotheke

- Upstaza wird tiefgekühlt an die Apotheke geliefert und muss bis zur Vorbereitung für die Anwendung im Umkarton bei ≤ -65 °C aufbewahrt werden.

- Upstaza soll aseptisch unter sterilen Bedingungen gehandhabt werden.
- Lassen Sie die tiefgekühlte Durchstechflasche von Upstaza aufrecht bei Raumtemperatur auftauen, bis der Inhalt vollständig aufgetaut ist. Die Durchstechflasche vorsichtig etwa 3 Mal umkehren; NICHT schütteln.
- Überprüfen Sie Upstaza nach dem Mischen. Bei sichtbaren Partikeln, Trübung oder Verfärbung das Produkt nicht verwenden.

Vorbereitung vor der Verabreichung

- Die Durchstechflasche, Spritze, Nadel, Spritzenkappe, die sterilen Beutel oder sterile Verpackungen gemäß dem Krankenhausverfahren zur Übertragung und Verwendung der gefüllten Spritze im Operationssaal zur biologischen Sicherheitswerkbank (Biological Safety Cabinet, BSC) bringen und kennzeichnen. Tragen Sie sterile Handschuhe und andere persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Labormantel, Sicherheitsbrille und Maske) gemäß dem Standardverfahren für Arbeit an der BSC.
- Die 5-ml-Spritze [5 ml, Polypropylen-Spritzen mit latexfreiem FluroTec-Kolben, geschmiert mit Silikonöl medizinischen Grades] öffnen und als mit dem Produkt gefüllte Spritze, gemäß dem Apothekenverfahren und den lokalen Vorschriften, kennzeichnen
- Die 18- oder 19-Gauge-Filterkanüle [18 oder 19 Gauge, 2,54 cm, Edelstahl, 5-µm-Filternadeln] an die Spritze anschließen.
- Das gesamte Volumen der Durchstechflasche von Upstaza in die Spritze ziehen. Durchstechflasche und Spritze umkehren und die Nadel etwas herausziehen oder den Winkel nach Bedarf anpassen, um die maximale Menge des Produkts in die Spritze aufzuziehen.
- Etwas Luft in die Spritze ziehen, sodass kein Produkt mehr in der Nadel vorhanden ist. Die Nadel vorsichtig von der 5-ml-Spritze mit Upstaza entfernen. Die Luft aus der Spritze entfernen, bis keine Luftblase mehr vorhanden ist, und eine Spritzenkappe aufsetzen.
- Die Spritze in einen sterilen Kunststoffbeutel (oder mehrere Beutel, je nach Standardverfahren des Krankenhauses) geben und in einen geeigneten zweiten Transportbehälter (z. B. Hartplastik-Kühlbox) für die Auslieferung in den Operationssaal bei Raumtemperatur legen. Die Verwendung der Spritze (d. h. der Anschluss der Spritze an die Spritzenpumpe und das Vorfüllen der Kanüle) muss innerhalb von 6 Stunden nach Beginn des Auftauens des Produkts stattfinden.

Verabreichung im Operationssaal

- Die Spritze mit Upstaza fest an die ventrikuläre SmartFlow-Kanüle anschließen.
- Die Spritze mit Upstaza in eine Spritzeninfusionspumpe installieren, die kompatibel mit der 5-ml-Spritze ist. Upstaza mit der Infusionspumpe bei 0,003 ml/min pumpen, bis der erste Tropfen Upstaza an der Nadelspitze zu sehen ist und dann die Pumpe bis zum Beginn der Infusion anhalten.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels oder bei einer versehentlichen Exposition

- Eine versehentliche Exposition gegenüber Eladocagene exuparovec, einschließlich des Kontakts mit der Haut, den Augen und den Schleimhäuten, muss vermieden werden.
- Im Falle einer Exposition der Haut muss der betroffene Bereich gründlich mit Seife und Wasser für mindestens 5 Minuten gereinigt werden. Im Falle einer Exposition der Augen muss der betroffene Bereich gründlich für mindestens 5 Minuten mit Wasser gespült werden.
- Im Falle einer Nadelstichverletzung muss der betroffene Bereich gründlich mit Seife und Wasser und/oder einem Desinfektionsmittel gesäubert werden.
- Sämtliches nicht verwendetes Eladocagene exuparovec und Abfallmaterial muss in Übereinstimmung mit den lokalen Leitlinien für pharmakologische Abfälle entsorgt werden. Mögliche Verschüttungen müssen mit saugfähiger Gaze aufgewischt und die Flächen mit einem Bleichmittel desinfiziert und anschließend mit Alkoholtüchern abgewischt werden.
- Nach der Verabreichung wird das Risiko einer Freisetzung als gering angesehen. Es wird empfohlen, dass Patienten und Pflegepersonen in die Vorsichtsmaßnahmen zur richtigen Handhabung von Körperflüssigkeiten des Patienten und Abfällen geschult werden und diese

für 14 Tage nach der Verabreichung von Eladocagene exuparvovec befolgen (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die Behandlung sollte in einem Zentrum, das auf stereotaktische Neurochirurgie spezialisiert ist, von einem qualifizierten Neurochirurgen unter kontrollierten aseptischen Bedingungen verabreicht werden.

Die Patienten erhalten eine Gesamtdosis von $1,8 \times 10^{11}$ Vg als vier (zwei pro Putamen) 0,08-ml-Infusionen ($0,45 \times 10^{11}$ Vg).

Die Dosierung ist dieselbe für die gesamte von dem Anwendungsgebiet erfasste Population.

Art der Anwendung

Zur intraputaminalen Anwendung.

Die Verabreichung von Upstaza kann nach der Operation zum Austreten zerebrospinaler Flüssigkeit führen. Patienten, die sich einer Behandlung mit Upstaza unterziehen, sollten nach der Verabreichung sorgfältig überwacht werden.

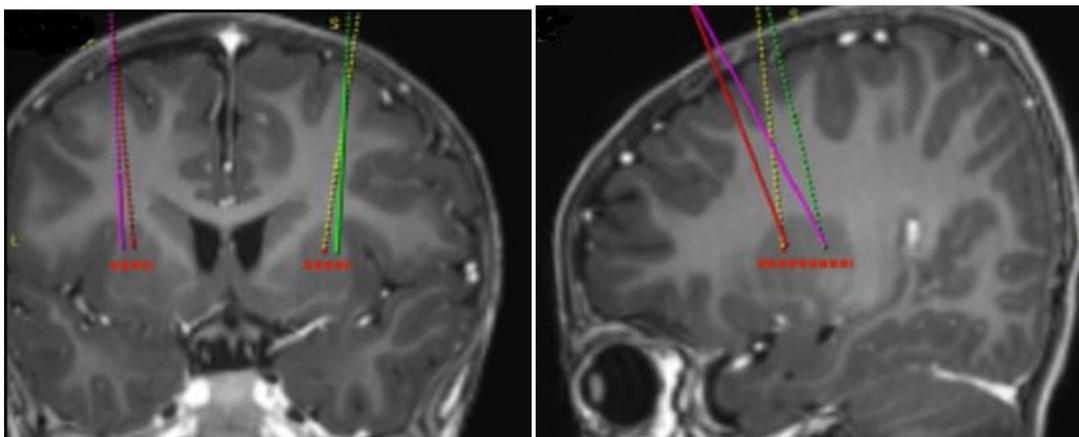
Neurochirurgische Verabreichung

Upstaza ist eine Einzeldosis-Durchstechflasche und wird mittels bilateraler intraputaminaler Infusion während einer chirurgischen Sitzung in zwei Bereiche pro Putamen verabreicht. Vier separate Infusionen von gleichen Volumina werden in das rechte anteriore Putamen, rechte posteriore Putamen, linke anteriore Putamen und linke posteriore Putamen verabreicht.

Befolgen Sie zur Verabreichung von Upstaza die nachstehenden Schritte:

- Die angestrebten Infusionsstellen werden gemäß der stereotaktischen neurochirurgischen Standardpraxis definiert. Upstaza wird als eine bilaterale Infusion (2 Infusionen pro Putamen) mit einer intrakraniellen Kanüle verabreicht. Die 4 endgültigen Ziele für jeden Zielkanal sind als 2 mm dorsal zu (über) den vorderen und hinteren Zielpunkten in der mittelhorizontalen Ebene zu definieren (Abbildung 1).

Abbildung 1 Die vier Zielpunkte für die Infusionsstellen



- Nachdem die stereotaktische Registrierung abgeschlossen ist, wird der Eingangspunkt auf dem Schädel markiert. Es wird der chirurgische Zugang durch den Schädelknochen und die Dura durchgeführt.
- Die Infusionskanüle wird mithilfe von stereotaktischen Instrumenten auf der Grundlage der geplanten Zielkanäle an den Zielpunkt im Putamen gesetzt. Es ist wichtig zu beachten, dass die

Infusionskanüle für jedes Putamen getrennt gesetzt und die Infusion für jedes Putamen getrennt durchgeführt wird.

- Upstaza wird bei einer Rate von 0,003 ml/min in jeden der 2 Zielpunkte jedes Putamens infundiert; pro putaminaler Infusionsstelle wird 0,08 ml Upstaza infundiert, bei insgesamt 4 Infusionen mit einem Gesamtvolumen von 0,320 ml (oder $1,8 \times 10^{11}$ Vg).
- Beginnend mit der ersten Zielstelle, wird die Kanüle durch ein Trepanationsloch in das Putamen eingeführt und dann langsam zurückgezogen. Dabei erfolgt die Verteilung von 0,08 ml Upstaza entlang des festgelegten Zielkanals zur Optimierung der Verteilung im Putamen.
- Nach der ersten Infusion, wird die Kanüle zurückgezogen und dann an den nächsten Zielpunkt gesetzt. Das gleiche Verfahren wird für die anderen 3 Zielpunkte (anteriorer und posteriorer Bereich jedes Putamens) wiederholt.
- Nach den standardmäßigen neurochirurgischen Verschlussverfahren, wird der Patient einer postoperativen Computertomografie unterzogen, um sicherzustellen, dass keine Komplikationen (d. h. Blutungen) vorhanden sind.
- Der Patient muss für mindestens 48 Stunden nach dem Eingriff in der Nähe des Krankenhauses verbleiben, in dem das Verfahren durchgeführt wurde. Nach dem Eingriff kann der Patient auf der Grundlage der Empfehlung des behandelnden Arztes nach Hause gehen. Die Versorgung nach der Behandlung sollte vom überweisenden pädiatrischen Neurologen und mit dem Neurochirurgen erfolgen. Der Patient sollte für eine Nachbeobachtung 7 Tage nach der Operation erscheinen, um sicherzustellen, dass keine Komplikationen aufgetreten sind. 2 Wochen später (d. h. 3 Wochen nach der Operation) sollte ein zweiter Nachbeobachtungstermin zur Überwachung der postoperativen Erholung und des Auftretens von unerwünschten Ereignissen stattfinden.
- Den Patienten wird angeboten, zur weiteren Beurteilung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung unter normalen Bedingungen der klinischen Praxis in ein Register aufgenommen zu werden.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.