

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ genomas vectoriales (vg)/0,5 ml para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Eladocagén exuparvovec es un medicamento de terapia génica que expresa la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa humana (hAADC). Se trata de un vector recombinante no replicable basado en el virus adeno-asociado serotipo 2 (AAV2) que contiene el ADNc del gen de la dopa descarboxilasa (DDC) humana bajo el control del promotor inmediato del citomegalovirus.

Eladocagén exuparvovec se produce en células renales embrionarias humanas mediante tecnología de ADN recombinante.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial unidosis contiene $2,8 \times 10^{11}$ vg de eladocagén exuparvovec en 0,5 ml extraíbles de solución. Cada ml de solución contiene $5,6 \times 10^{11}$ vg de eladocagén exuparvovec.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACEÚTICA

Solución para perfusión.

Tras la descongelación, la solución para perfusión es un líquido claro o ligeramente opalescente, incoloro o blanco tenue.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Upstaza está indicado para el tratamiento de los pacientes de 18 meses y mayores con diagnóstico confirmado clínica, molecular y genéticamente de deficiencia de L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC) y con un fenotipo grave (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser administrado en un centro especializado en neurocirugía estereotáctica, por un neurocirujano cualificado bajo condiciones asépticas controladas.

Posología

Los pacientes recibirán una dosis total de $1,8 \times 10^{11}$ vg administrada en cuatro perfusiones de 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (dos por putamen).

La posología es la misma para toda la población contemplada en la indicación.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de eladocagén exuparvovec en niños menores de 18 meses. No se dispone de datos.

La experiencia en pacientes de 12 años o mayores es limitada. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de eladocagén exuparvovec en estos pacientes. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.1. No debe considerarse ningún ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal y hepática

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de eladocagén exuparvovec en pacientes con insuficiencia hepática y renal.

Inmunogenicidad

No se dispone de datos sobre la seguridad ni la eficacia de los pacientes cuyo nivel de anticuerpos anti-AAV2 antes del tratamiento sea $>1:50$ (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía intraputamina.

Preparación

Upstaza es una solución para perfusión estéril que requiere la descongelación y preparación por la farmacia del hospital antes de la administración.

Para consultar las instrucciones detalladas de la preparación, la administración, las medidas a tomar en caso de exposición accidental y la eliminación de Upstaza, ver sección 6.6.

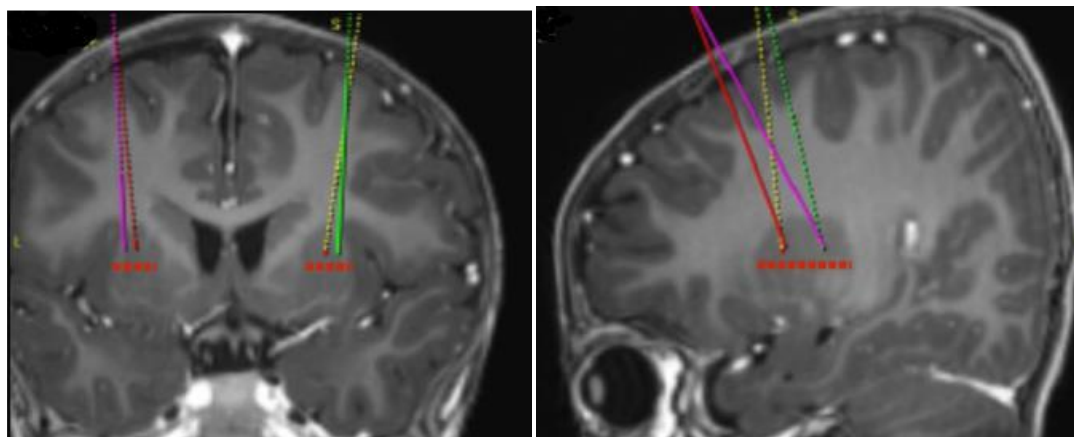
Administración neuroquirúrgica

Upstaza se presenta en un vial de un solo uso, administrado mediante inyección intraputamina bilateral en una sesión quirúrgica en dos puntos del putamen. Se aplican cuatro inyecciones distintas de volúmenes iguales en el putamen anterior derecho, el putamen posterior derecho, el putamen anterior izquierdo y el putamen posterior izquierdo.

Para obtener instrucciones sobre la preparación de la inyección de Upstaza en el quirófano, ver sección 6.6.

Los puntos de perfusión diana se definen según la práctica neuroquirúrgica estereotáctica de referencia. Upstaza se administra como perfusión bilateral (2 perfusiones por putamen) con una cánula intracraneal. Los 4 puntos finales de cada trayectoria deben definirse como 2 mm en dirección posterior (por encima) de los puntos diana anteriores y posteriores en el plano medio-horizontal (Figura 1).

Figura 1 Cuatro puntos deseados como lugares de perfusión



- Una vez completado el registro estereotáctico, debe marcarse el punto de entrada en el cráneo. Debe realizarse el acceso quirúrgico a través del hueso del cráneo y la duramadre.
- La cánula de perfusión se coloca en el punto designado del putamen con medios estereotácticos a partir de las trayectorias previstas. Cabe destacar que se coloca la cánula de perfusión y se realiza la inyección por separado para cada putamen.
- Upstaza se inyecta a una velocidad de 0,003 ml/min en cada uno de los 2 puntos diana de cada putamen; se inyectan 0,08 ml de Upstaza por punto del putamen, lo que da lugar a 4 perfusiones con un volumen total de 0,320 ml (o $1,8 \times 10^{11}$ vg).
- Empezando por el primer punto diana, la cánula se inserta a través de un orificio de trepanación en el putamen y luego se retira lentamente, distribuyendo los 0,08 ml de Upstaza a través de la trayectoria prevista para optimizar la distribución en el putamen.
- Tras la primera perfusión, se retira la cánula y se vuelve a introducir en el siguiente punto diana, repitiendo el mismo procedimiento para los otros 3 puntos diana (anterior y posterior de cada putamen).
- Tras los procedimientos de cierre neuroquirúrgico habituales, el paciente se somete a una exploración cerebral por imagen (resonancia magnética [RM] o tomografía computarizada [TC]) postoperatoria para comprobar que no haya complicaciones posoperatorias (por ej., hemorragias).
- El paciente debe alojarse en las inmediaciones del hospital en el que se ha realizado la intervención como mínimo durante las primeras 48 horas después de esta. El paciente puede volver a casa después de la intervención, según el criterio del médico responsable. La atención posterior al tratamiento debe ser dirigida por un neurocirujano y el neurólogo de referencia. Se realizará un seguimiento al paciente a los 7 días después de la intervención para comprobar que no hayan surgido complicaciones. Dos semanas más tarde, debería tener lugar una segunda visita de seguimiento, es decir a las 3 semanas después de la intervención, para supervisar la recuperación posquirúrgica y la presencia de acontecimientos adversos.
- Se ofrecerá a los pacientes la posibilidad de inscribirse en un registro para seguir evaluando la seguridad y la eficacia a largo plazo del tratamiento en condiciones normales de la práctica clínica.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Siempre deben utilizarse las técnicas asépticas adecuadas para la preparación y perfusión de Upstaza.

Monitorización

Los pacientes que reciban la terapia génica deben someterse a un riguroso seguimiento para detectar las complicaciones relacionadas con el procedimiento, con la enfermedad subyacente y con los riesgos asociados a la anestesia general durante el periodo perioperatorio. Los pacientes pueden experimentar exacerbaciones de los síntomas de su deficiencia subyacente de AADC como consecuencia de la intervención quirúrgica y la anestesia (ver sección 4.8).

Los síntomas autónomos y serotoninérgicos de AADC pueden persistir tras el tratamiento con eladocagén exuparovec.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Inmunogenicidad

No hay experiencia con eladocagén exuparvec en pacientes con niveles de anticuerpos anti-AAV2 >1:50 antes del tratamiento.

Derrames de líquido cefalorraquídeo

Los derrames de líquido cefalorraquídeo (LCR) se producen cuando hay un desgarramiento o un orificio en las meninges que rodean el cerebro o la médula espinal, lo cual provoca la salida del LCR. Upstaza se administra mediante perfusión intraputamina bilateral mediante orificios de trepanación, por lo que pueden producirse derrames de LCR durante el posoperatorio. A los pacientes que reciben tratamiento con eladocagén exuparvec se les debe hacer un seguimiento exhaustivo tras la administración para detectar derrames de LCR, sobre todo, en relación con el riesgo de meningitis y encefalitis.

Discinesia

Los pacientes con deficiencia de AADC pueden tener una mayor sensibilidad a la dopamina debido a su carencia crónica de dopamina. Se han notificado casos de discinesia en 26/30 pacientes tras el tratamiento con eladocagén exuparvec (ver sección 4.8). La discinesia se debe a la sensibilidad a la dopamina y por lo general comienza 1 mes después de la administración del tratamiento génico y disminuye progresivamente a lo largo de varios meses. Los acontecimientos de discinesia se trataron con la atención médica habitual, como el tratamiento antidopaminérgico (p. ej., risperidona) (ver sección 5.1).

Riesgo de diseminación vírica

El riesgo de diseminación se considera bajo debido a la distribución sistémica muy limitada de eladocagén exuparvec (ver sección 5.2). Como medida de precaución, se debe aconsejar a los pacientes/cuidadores que manipulen debidamente los materiales de desecho generados por los apósitos o cualquier secreción (lágrimas, sangre, secreciones nasales y LCR), lo cual puede incluir el almacenamiento del material de desecho en bolsas selladas antes de su eliminación y que utilicen guantes para cambiar los apósitos y eliminar los desechos. Estas precauciones de manipulación deben seguirse durante 14 días tras la administración de eladocagén exuparvec. Se recomienda que los pacientes/cuidadores lleven guantes para cambiar los apósitos y eliminar los desechos, especialmente en caso de embarazo, lactancia o inmunodeficiencia de los cuidadores.

Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Los pacientes tratados con Upstaza no deben donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante.

Contenido de sodio y potasio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de potasio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. No se prevé ninguna interacción debido a la distribución sistémica muy limitada de eladocagén exuparvec.

Vacunaciones

No se han notificado interacciones entre las vacunaciones generales y la administración de terapia génica. El profesional sanitario debe determinar si es necesario realizar ajustes en el calendario de vacunación del paciente.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Teniendo en cuenta la falta de exposición sistémica y la insignificante biodistribución a las gónadas, el riesgo de transmisión de la línea germinal es bajo.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de eladocagén exuparvec en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios reproductivos en animales con eladocagén exuparvec (ver sección 5.3).

Lactancia

Se desconoce si eladocagén exuparvec se excreta en la leche materna.

Eladocagén exuparvec no se absorbe sistémicamente tras la administración intraputamina, y no se prevén efectos en los recién nacidos/niños lactantes.

Fertilidad

No hay datos preclínicos ni clínicos disponibles del efecto de eladocagén exuparvec sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La información sobre seguridad se observó en 3 estudios clínicos abiertos en los que se administró eladocagén exuparvec a 30 pacientes con deficiencia de AADC de edades comprendidas entre los 19 meses y los 8,5 años en el momento de la administración. Los pacientes recibieron seguimiento durante una mediana de 59,3 meses (de un mínimo de 11,8 meses a un máximo de 5,7 años). Veintiséis pacientes tratados en los estudios clínicos se inscribieron en un estudio de seguimiento a largo plazo. La duración del seguimiento desde el momento de administración de la terapia génica estuvo comprendido entre 27,2 y 126,5 meses (aproximadamente entre 2 y 10,5 años).

La reacción adversa más frecuente fue la discinesia; se notificó en 26 (86,7 %) pacientes y fue predominante durante los 2 primeros meses después del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan en la Tabla 1 y Tabla 2. Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y a su frecuencia utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas que se han producido en ≥ 2 pacientes en 3 estudios clínicos abiertos (n = 30)

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Trastornos alimentarios
Trastornos psiquiátricos	Insomnio inicial	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Discinesia	
Trastornos gastrointestinales		Hipersecreción salivar

Tabla 2 Reacciones adversas relacionadas con la neurocirugía en ≥ 2 pacientes en 3 estudios clínicos abiertos (n = 30)

Categoría de reacción adversa	Muy frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia
Trastornos del sistema nervioso	Derrames de líquido cefalorraquídeo ^a

^a Puede comprender pseudomeningocele

Tabla 3 Reacciones adversas relacionadas con la anestesia y el posoperatorio en ≥ 2 pacientes en ≤ 2 semanas tras la administración, en 3 estudios clínicos abiertos (n = 30)

Categoría de reacción adversa	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Neumonía	Gastroenteritis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad	
Trastornos del sistema nervioso		Discinesia
Trastornos cardiacos		Cianosis
Trastornos vasculares	Hipotensión	Shock hipovolémico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Insuficiencia respiratoria
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal superior, Diarrea	Ulceración bucal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Úlcera de decúbito	Dermatitis del pañal, Erupción cutánea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Ruidos respiratorios anómalos	Hipotermia
Procedimientos médicos y quirúrgicos		Extracción de dientes

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Discinesia

Los acontecimientos de discinesia se notificaron en 26 (86,7 %) sujetos (ver sección 4.4). De los 37 acontecimientos de discinesia, 35 fueron de leves a moderados y 2 fueron graves. La mayoría de los acontecimientos se resolvieron en aproximadamente 2 meses y todos se resolvieron en un plazo de 7 meses contados a partir del inicio de los síntomas. El tiempo medio hasta la aparición de acontecimientos de discinesia fue de 25 días después de recibir el tratamiento génico. Los acontecimientos de discinesia se trataron con la atención médica habitual, como el tratamiento antidopaminérgico.

Inmunogenicidad

A los pacientes con títulos de anticuerpos anti-AAV2 <1:1200 se les permitió participar en los estudios clínicos. No obstante, todos los pacientes que recibieron eladocagén exuparvovec tenían títulos de anti-AAV2 iguales o inferiores a 1:50 antes del tratamiento. Tras el tratamiento, la mayoría de los sujetos (n = 18) dieron positivo en anticuerpos anti-AAV2 al menos una vez durante los primeros 12 meses. En general, los niveles de anticuerpos se estabilizaron o disminuyeron con el tiempo. No hubo un programa de seguimiento específico para detectar posibles reacciones de inmunogenicidad en ninguno de los estudios clínicos, pero la presencia de anticuerpos anti-AAV2 en los estudios clínicos no se notificó como asociada a un aumento en la gravedad, el número de reacciones adversas o a una menor eficacia.

No hay experiencia con eladocagén exuparvovec en pacientes con niveles de anticuerpos anti-AAV2 >1:50 antes del tratamiento.

No se midió la respuesta inmunitaria al transgén ni la respuesta inmunitaria celular.

Derrames de líquido cefalorraquídeo

Tres pacientes que recibieron eladocagén exuparvovec en estudios clínicos presentaron derrames de LCR. Uno de los pacientes refirió dos acontecimientos separados, que se clasificaron como acontecimientos adversos graves potencialmente relacionados con la intervención quirúrgica, mientras que los demás acontecimientos no fueron graves.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

El riesgo de sobredosis es improbable debido a la administración controlada y neuroquirúrgica. No hay experiencia clínica con sobredosis de eladocagén exuparvovec. En caso de sobredosis, se recomienda el tratamiento sintomático y de apoyo, según lo considere necesario el médico responsable. Se recomienda observación clínica estrecha y monitorización de los parámetros analíticos (incluyendo hemograma completo con diferencial y panel metabólico completo) para la respuesta inmunitaria sistémica. Para obtener instrucciones en caso de exposición accidental, ver sección 6.6.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el tracto alimentario y metabolismo, Enzimas;
Código ATC: A16AB26

Mecanismo de acción

La deficiencia de AADC es un defecto congénito de la biosíntesis de neurotransmisores con una herencia autosómica recesiva en el gen de la dopa descarboxilasa (*DDC*). El gen *DDC* codifica la enzima AADC, que convierte L-3,4 dihidroxifenilalanina (L-DOPA) en dopamina. Las mutaciones en el gen *DDC* conllevan una reducción o ausencia de la actividad de la enzima AADC, lo cual provoca una reducción en los niveles de dopamina y el fracaso de la mayoría de los pacientes con deficiencia de AADC para alcanzar los objetivos del desarrollo.

Eladocagén exuparvovec es una terapia génica basada en vectores AAV2 recombinantes que contienen el cADN humano del gen *DDC*. Tras inyectarlo en el putamen, el producto da lugar a la expresión de

la enzima AADC y a la posterior producción de dopamina y, en consecuencia, al desarrollo de la función motora en los pacientes con carencia de AADC tratados.

Efectos farmacodinámicos

Captación de L-6-[¹⁸F] fluoro-L-3,4-dihidroxifenilalanina (¹⁸F-DOPA) en el sistema nervioso central (SNC)

La medición de la captación de ¹⁸F-DOPA en el putamen mediante tomografía por emisión de positrones (PET) tras el tratamiento es una medida objetiva de la producción de dopamina de nueva aparición en el cerebro, y evalúa el resultado y la estabilidad de la transducción del gen *DDC* a lo largo del tiempo. La mayoría de los pacientes presentaron un pequeño aumento constante de la captación específica de ¹⁸F-DOPA en la PET. El aumento fue evidente ya a los 6 meses, siguió aumentando a los 12 meses del tratamiento y se mantuvo al menos durante 5 años.

Tabla 4 Cambio porcentual con respecto al inicio en la captación de ¹⁸F-DOPA tras el tratamiento con eladocagén exuparvovec (Estudios AADC-010 y AADC-011)

Punto temporal	Mes 12 (n = 19)	Mes 24 (n = 17)	Mes 60 (n = 11)
Captación específica mediante PET Cambio % con respecto al inicio	220,3	261,39	287,88

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de la terapia génica con Upstaza se evaluó en 2 estudios clínicos (AADC-010, AADC-011). En conjunto, estos 2 estudios incluyeron a 22 pacientes con deficiencia grave de AADC, diagnosticada por la disminución de los niveles de ácido homovanílico y ácido 5-hidroxiindolacético y la elevación de los niveles de L-DOPA en el LCR, la presencia de una mutación del gen *DDC* en ambos alelos y la presencia de síntomas clínicos de deficiencia de AADC (como retraso en el desarrollo, hipotonía, distonía y crisis oculogiras [OGC]). Estos pacientes no habían alcanzado los objetivos del desarrollo motriz al inicio del estudio, incluido la capacidad de sentarse, levantarse o caminar, en consonancia con el fenotipo grave. Los pacientes fueron tratados con una dosis total de $1,8 \times 10^{11}$ vg (N = 13) o $2,4 \times 10^{11}$ vg (N = 9) en una única sesión quirúrgica. Los resultados de los parámetros de eficacia y seguridad fueron similares entre las 2 dosis.

Los datos posteriores a los puntos temporales del mes 60 y el mes 12 de los estudios AADC-010 y AADC-011, respectivamente, se recopilaron en el estudio de seguimiento a largo plazo AADC-1602, tal y como se indica a continuación, con una fecha de corte de los datos del 16 de junio de 2023. El estudio AADC-CU/1601 se realizó con el tratamiento de un proceso de fabricación más antiguo. En este estudio se inscribieron 8 sujetos y se demostraron resultados similares con beneficios que se mantuvieron hasta los 126,5 meses.

Función motora

El logro de objetivos motores resultó de la versión 2 de la Escala de Desarrollo Motor de Peabody (PDMS-2). La PDMS-2 es una evaluación del desarrollo motor del niño hasta la edad de desarrollo de 5 años que evalúa tanto las habilidades motoras gruesas como las finas, y contiene ítems que analizan específicamente el logro de los objetivos motores. Los ítems de habilidades motoras de la PDMS-2 se eligieron para determinar el número de pacientes que alcanzaron al menos los siguientes objetivos motores (dominio de la habilidad, puntuación de 2): 1) control total de la cabeza (en sedestación con apoyo a la altura de las caderas y manteniendo la cabeza alineada mientras la gira para seguir con la mirada un juguete durante 8 segundos); 2) estar sentado sin ayuda (en sedestación sin apoyo y manteniendo el equilibrio sentado durante 60 segundos); 3) estar de pie con apoyo (capacidad de dar al menos 4 pasos alternos, ya sea en el sitio o hacia delante, con las manos del evaluador alrededor del tronco del niño) y 4) caminar con ayuda (capacidad de caminar al menos 2 metros y medio dando pasos alternos, con el evaluador al lado del paciente y sujetándole solo de una mano)

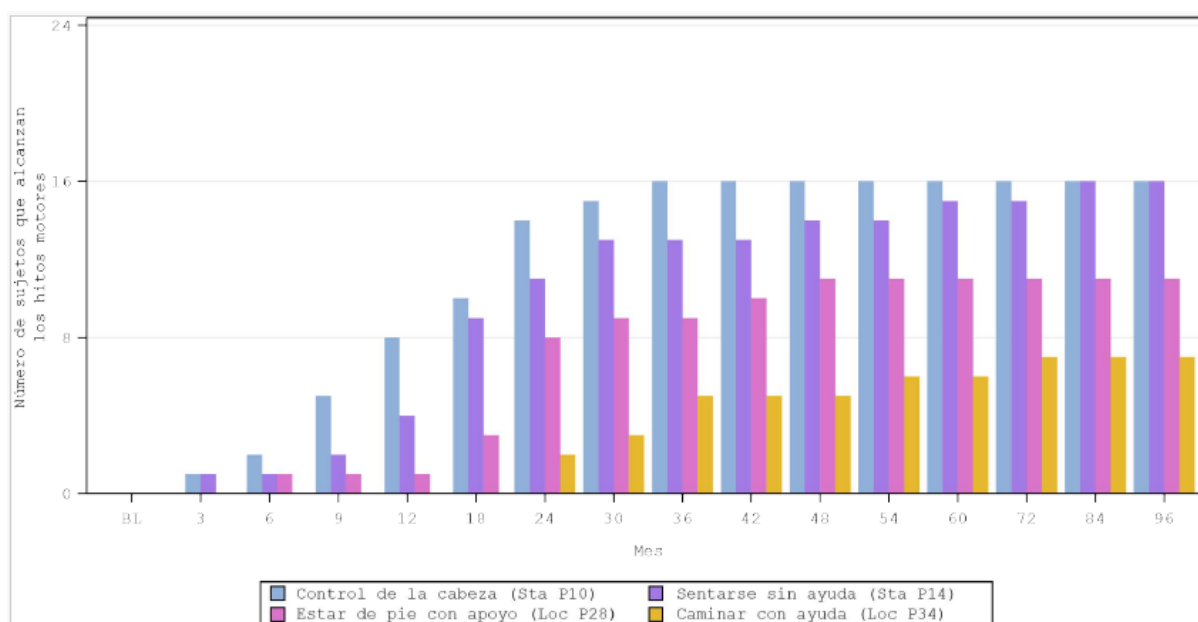
En la Tabla 5 se resumen los análisis principales, en los que se evaluó el número de pacientes que alcanzaron objetivos motores clave (dominio de la habilidad) a los 24, 60 y 96 meses de la terapia génica.

El tratamiento con eladocagén exuparvec permitió obtener la adquisición de los objetivos motores observados ya a los 3 meses de la intervención quirúrgica. La adquisición de los objetivos motores clave continuó o se mantuvo después de 24 meses y hasta un máximo de 96 meses, lo cual corresponde a 8 años de seguimiento (Figura 2).

Tabla 5 Número acumulado de pacientes que alcanzaron objetivos motores clave de la PDMS-2 (dominio de la habilidad) a los 24, 60 y 96 meses (estudios AADC-010, AADC-011 y AADC-1602; N = 22)

Objetivo motor/mes	Número de sujetos (%)		
	Mes 24	Mes 60	Mes 96
Control total de la cabeza	14 (64)	16 (73)	16 (73)
Estar sentado sin ayuda	11 (50)	15 (68)	16 (73)
Estar de pie con apoyo	8 (36)	11 (50)	11 (50)
Caminar con ayuda	2 (9)	6 (27)	7 (32)

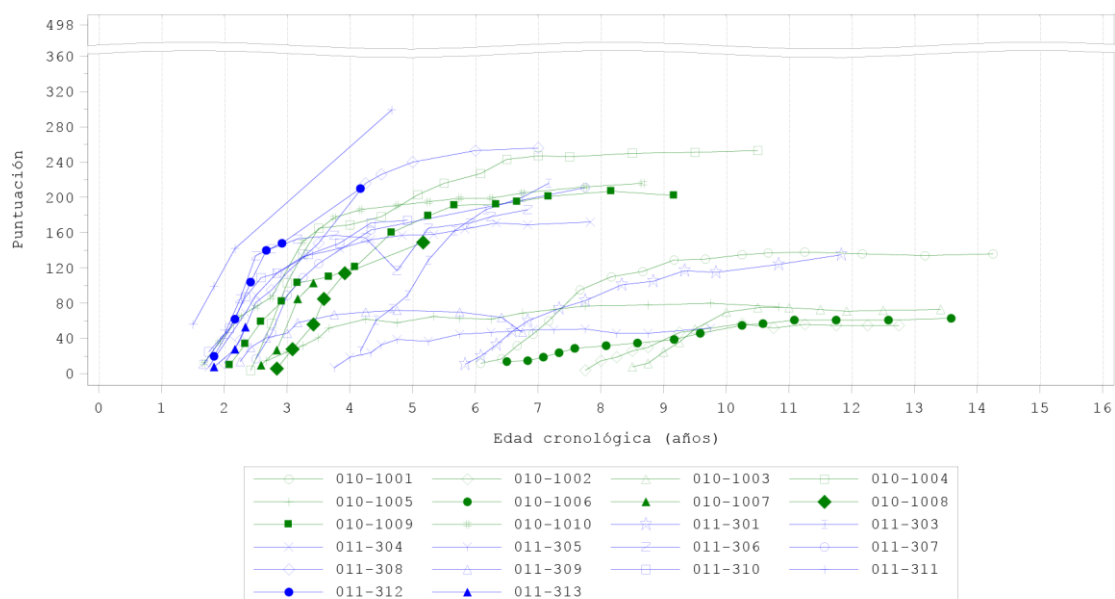
Figura 2 Número acumulado de sujetos que alcanzaron objetivos motores (dominio de la habilidad) hasta el mes 96 (estudios AADC-010, AADC-011 y AADC-1602)



Puntuación total de PDMS-2

La puntuación total de PDMS-2 se midió como variable secundaria a lo largo de los estudios clínicos. Las puntuaciones máximas de PDMS-2 son de 450-482, según la edad (<2 meses o >12 meses). Todos los sujetos tratados con eladocagén exuparvec presentaron aumentos desde el inicio en las puntuaciones totales medias de PDMS-2 a lo largo del tiempo, y se observaron algunos beneficios ya a los 3 meses (Figura 3). A los 24 meses, la media de los mínimos cuadrados (LS) del cambio en la puntuación total de PDMS-2 con respecto al inicio fue de 111,2 puntos. La mejora con respecto al inicio en la puntuación total de PDMS-2 se produjo ya a los 12 meses del tratamiento (77,6 puntos) y se mantuvo hasta los 60 meses (139,0 puntos) y los 96 meses (141,6). Los pacientes que recibieron eladocagén exuparvec a una edad más temprana demostraron una respuesta más rápida al tratamiento y parecen alcanzar un nivel final superior.

Figura 3 Puntuaciones totales de PDMS-2 por visita - hasta el mes 96 (Estudios AADC-010, AADC-011 y AADC-1602; N = 22)



Los siguientes datos se recogerán como variables secundarias en los estudios clínicos.

Habilidades cognitivas y de comunicación

En los estudios AADC-010 y AADC-011 se utilizó la escala de Bayley-III, una evaluación de referencia de la cognición, el lenguaje y el desarrollo motor de lactantes y niños pequeños (de 1 a 42 meses de edad), para evaluar el desarrollo cognitivo y del lenguaje. La subescala del lenguaje consiste en comunicaciones receptivas y expresivas.

Con el tiempo, todos los pacientes presentaron aumentos graduales y mantenidos en la puntuación media cognitiva y la puntuación total del lenguaje, que es la puntuación combinada de las puntuaciones de comunicación receptiva y expresiva. La puntuación total bruta media en la subescala cognitiva al inicio era de 12,41 (N = 22). El cambio en la media de LS con respecto al inicio en la puntuación cognitiva consistió en un aumento de 12,3 en el mes 12, de 16,4 en el mes 24 y de 23,6 en el mes 60. La puntuación total bruta media en la subescala del lenguaje al inicio era de 18,09 (N = 22). El cambio en la media de LS con respecto al inicio en la puntuación total del lenguaje consistió en un aumento de 7,6 en el mes 12, de 10,1 en el mes 24 y de 14,9 en el mes 60.

Peso corporal

Dieciocho de los 19 sujetos (95 %) mantuvieron (47 %, 9 sujetos) o aumentaron (47 %, 9 sujetos) su peso corporal durante un periodo de 12 meses según la tabla de crecimiento específica para cada sexo y edad.

Flacidez (hipotonía), distonía de las extremidades, distonía provocada por estímulo

Tras la terapia génica, el porcentaje de sujetos con síntomas de flacidez (hipotonía) disminuyó del 55,0 % al inicio (N = 22) al 23,5 % en el mes 12 (N = 17). Ningún sujeto experimentó distonía de las extremidades 12 meses después del tratamiento, en comparación con el 40,0 % sujetos al inicio (N = 22).

Episodios de OGC

Tras la terapia génica, la duración de los episodios de OGC se redujo y se mantuvieron a lo largo del tiempo y hasta 12 meses después del tratamiento. La media de tiempo de OGC fue de 11,90 horas/semana al inicio (N = 21). Este tiempo se redujo tras el tratamiento en 1,39 horas semanales en el mes 3 (N = 19) y en 4,82 horas semanales en el mes 12 (N = 6).

No se ha evaluado sistemáticamente la magnitud del efecto de eladocagén exuparovec con respecto a los síntomas neurovegetativos de la deficiencia de AADC.

Circunstancias excepcionales

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se han realizado estudios farmacocinéticos con eladocagén exuparovec. Eladocagén exuparovec se inyecta directamente en el cerebro y no se ha demostrado que se distribuya fuera del SNC.

Distribución

La biodistribución del vector vírico AAV2-hAADC en sangre y orina se midió en los sujetos mediante un ensayo validado de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real. En un sujeto tratado con eladocagén exuparovec, se detectaron concentraciones en orina muy bajas, muy inferiores a las concentraciones terapéuticas, en el mes 6.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos de eladocagén exuparovec con respecto a la carcinogénesis, la mutagénesis ni el deterioro de la fertilidad. En estudios con animales, no se observaron efectos toxicológicos en los órganos reproductores masculinos o femeninos.

No se demostró ninguna toxicidad en ratas hasta 6 meses después de la perfusión bilateral en el putamen a dosis 21 veces superiores a la dosis terapéutica en seres humanos tomando como base el genoma vectorial (vg) por unidad de peso cerebral (g).

Los estudios realizados en ratas no pusieron de manifiesto la diseminación del virus a la sangre o a cualquier tejido sistémico fuera del espacio del SNC, excepto al LCR en el día 7, donde fue positivo (copias/ μ g de ADN) en el estudio toxicológico de 6 meses. Cuando se analizaron en los puntos temporales posteriores (día 30, día 90 y día 180), todas las muestras fueron negativas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de potasio
Cloruro de sodio
Dihidrogenofosfato de potasio
Hidrogenofosfato de disodio
Poloxámero 188
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Viales congelados sin abrir

45 meses.

Después de descongelar y abrir

Una vez descongelado, el medicamento no debe volver a congelarse.

La jeringa llena y preparada en condiciones asépticas para su administración en el quirófano debe utilizarse inmediatamente; de no ser así, puede almacenarse a temperatura ambiente (inferior a 25 °C) y utilizarse en un plazo de 6 horas desde el inicio de la descongelación del producto.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar congelado a temperatura ≤ -65 °C.

Conservar el vial en el embalaje exterior.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de borosilicato de tipo I, con un tapón de goma de clorobutilo siliconizado sellado con un precinto *flip-off* de aluminio/plástico.

Envase con un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial es para un solo uso. Este medicamento solo debe inyectarse con la cánula ventricular SmartFlow.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Este medicamento contiene virus modificados genéticamente. Durante la preparación, administración y eliminación, se debe usar un equipo de protección personal (que incluya bata, gafas de seguridad, mascarilla y guantes) cuando se manipulen eladocagén exuparvovec y los materiales que hayan estado en contacto con la solución (residuos sólidos y líquidos).

Descongelación en la farmacia del hospital

- Upstaza se entrega a la farmacia congelado y debe conservarse en el embalaje exterior a temperatura ≤ -65 °C hasta que se prepare para su uso.
- Upstaza debe manipularse de forma aséptica y bajo condiciones estériles.
- Deje que el vial congelado de Upstaza se descongele en posición vertical a temperatura ambiente hasta que el contenido esté completamente descongelado. Invierta suavemente el vial unas 3 veces, NO agitar.
- Examine Upstaza después de mezclarlo. Si se observan partículas, turbidez o cambio de color, no utilice el producto.

Preparación antes de la administración

- Transfiera el vial, la jeringa, la aguja, el capuchón de la jeringa, las bolsas estériles o los envoltorios estériles respetando el procedimiento del hospital para la transferencia y el uso de la jeringa llena en el quirófano previsto, etiquetándolo en la cabina de seguridad biológica

(BSC). Use guantes estériles y otros equipos de protección personal (que incluyan bata, gafas de seguridad y mascarilla) según el procedimiento normal de trabajo para BSC.

- Abra la jeringa de 1 ml o 5 ml (jeringa de polipropileno de 1 ml o 5 ml con émbolo de elastómero sin látex, lubricado con aceite de silicona de grado médico) y etiquétela adecuadamente como jeringa llena de producto según el procedimiento de la farmacia y las normativas locales.
- Acople la aguja de calibre 18 o 19 con filtro (agujas con filtro de 5 µm de acero inoxidable de calibre 18 o 19) a la jeringa.
- Introduzca todo el volumen del vial de Upstaza en la jeringa. Invierta el vial y la jeringa y retire parcialmente o incline la aguja según sea necesario para maximizar la recuperación del producto.
- Aspire aire en la jeringa para que la aguja se vacíe de producto. Retire con cuidado la aguja de la jeringa de 1 ml o 5 ml que contiene Upstaza. Purgue el aire de la jeringa hasta que no haya ninguna burbuja de aire y luego tape con un capuchón de jeringa.
- Envuelva la jeringa en una bolsa de plástico estéril (o en varias bolsas según el procedimiento hospitalario habitual) y colóquela en un recipiente secundario adecuado (por ejemplo, una nevera de plástico duro) para llevarla al quirófano a temperatura ambiente. El uso de la jeringa (es decir, la conexión de la jeringa al dispensador de la jeringa y el inicio del cebado de la cánula) debe comenzar en un plazo de 6 horas desde el inicio de la descongelación del producto.

Administración en el quirófano

- Acople firmemente la jeringa que contiene Upstaza a la cánula ventricular SmartFlow.
- Inserte la jeringa de Upstaza en una bomba de perfusión compatible con la jeringa de 1 ml o 5 ml. Bombeo Upstaza a 0,003 ml/min hasta que la primera gota de Upstaza pueda verse en la punta de la aguja. Deténgase y espere hasta que esté listo para la perfusión.

Precauciones que deben tomarse para la eliminación del medicamento y la exposición accidental

- Debe evitarse la exposición accidental a eladocagén exuparvec, incluido el contacto con la piel, los ojos y las membranas mucosas.
- En caso de exposición a la piel, la zona afectada debe limpiarse a fondo con agua y jabón durante al menos 5 minutos. En caso de contacto con los ojos, la zona afectada debe enjuagarse bien con agua durante al menos 5 minutos.
- En caso de lesión por pinchazo, la zona afectada debe limpiarse bien con agua y jabón o un desinfectante.
- Todo el eladocagén exuparvec que no se haya usado o los materiales residuales deben eliminarse de acuerdo con las normativas locales sobre residuos farmacéuticos. Los posibles vertidos deben limpiarse con una gasa absorbente y desinfectarse con una solución de lejía, seguida del uso de toallitas con alcohol.
- Tras la administración, el riesgo de diseminación se considera bajo. Se recomienda asesorar a los cuidadores y a los familiares de los pacientes para que sigan las precauciones adecuadas para la manipulación de los líquidos corporales y los residuos del paciente durante los 14 días posteriores a la administración de eladocagén exuparvec (ver sección 4.4).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PTC Therapeutics International Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublín 2
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1653/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18 de julio de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

MassBiologics South Coast
1240 Innovation Way
Fall River
MA 02720
Estados Unidos

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO.

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Upstaza en cada estado miembro, el TAC debe ponerse de acuerdo con la autoridad nacional competente respecto al contenido y formato del material educativo (es decir, la guía quirúrgica y el manual de farmacia), incluidos los soportes de comunicación, las modalidades de distribución y otros aspectos del programa.

El TAC debe asegurarse de que Upstaza se distribuya a los centros de tratamiento seleccionados que realicen la administración del producto, donde el personal cualificado habrá recibido material educativo, como la Guía Quirúrgica de Upstaza y el manual de Farmacia.

Los centros de tratamiento serán seleccionados de acuerdo con los siguientes criterios:

- Presencia o afiliación a un neurocirujano con experiencia en neurocirugías estereotácticas y capacitado para administrar Upstaza.
- Presencia de una farmacia clínica capacitada para manipular y preparar productos de tratamiento génico basados en un vector vírico adenoasociado.
- Congeladores de temperatura ultra baja (≤ -65 °C) disponibles dentro de la farmacia del centro de tratamiento para la conservación del tratamiento.

También se debe proporcionar formación e instrucciones para la manipulación y eliminación segura de los materiales afectados durante 14 días después de la administración del producto junto con la información sobre la exclusión de la donación de sangre, órganos, tejidos y células para trasplante después de la administración de Upstaza.

El personal cualificado (es decir, neurólogos, neurocirujanos y farmacéuticos) de los centros de tratamiento debe recibir materiales informativos que incluyan:

- Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto aprobado.
- Formación quirúrgica para la administración de Upstaza, incluida la descripción del equipo, los materiales y procedimientos necesarios para realizar la administración estereotáctica de Upstaza. La Guía Quirúrgica de Upstaza tiene como objetivo asegurar el uso correcto del producto para minimizar los riesgos asociados al procedimiento de administración, incluyendo el derrame de líquido cefalorraquídeo.
- Formación de farmacias, que incluya información sobre la recepción, la conservación, la dispensación, la preparación, la devolución o la destrucción de Upstaza, y la responsabilidad del producto.

Antes de programar el procedimiento, un representante de PTC Therapeutics revisará la Guía Quirúrgica de Upstaza con el neurocirujano y el manual de Farmacia con el farmacéutico.

Los pacientes y sus cuidadores deben recibir los siguientes materiales, que incluyen:

- Prospecto de información para el paciente, que también debe estar disponible en formatos alternativos (incluyendo en tamaño de letra grande y en archivo de audio).
- Una tarjeta de información para el paciente en la que
 - se destaquen las medidas de precaución para minimizar el riesgo de diseminación;
 - se resalte la importancia de las visitas de seguimiento y la notificación de los efectos adversos al médico del paciente;
 - se informe a los profesionales sanitarios que el paciente ha recibido terapia génica y de la importancia de notificar acontecimientos adversos;
 - se proporcione información de contacto para la notificación de acontecimientos adversos.

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
<p>Calidad</p> <p>Con el fin de seguir evaluando la consistencia del proceso y mantener la seguridad del paciente, el solicitante deberá proporcionar los resultados de los siguientes lotes de validación del proceso del principio activo y del siguiente producto terminado, incluyendo los datos del tiempo de retención del lote de producto terminado. Estos datos deberán proporcionarse antes de 30 de junio de 2023.</p>	30 de junio de 2023

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
<p>Estudio AADC-1602 (Estudios clínicos de seguimiento)</p> <p>Con el fin de determinar con mayor precisión la seguridad y la eficacia a largo plazo de Upstaza en los pacientes con deficiencia de L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC) y con un fenotipo grave, el TAC presentará los resultados del estudio AADC-1602 y un seguimiento de 10 años de la población de pacientes incluidos en los estudios clínicos AADC-CU/1601, AADC-010 y AADC-011.</p>	<p>Presentación anual en cada renovación anual</p> <p>Informe final: agosto de diciembre de 2032</p>
<p>Estudio PTC-AADC-MA-406 (Estudio basado en registros)</p> <p>Con el fin de determinar con mayor precisión la seguridad y la eficacia a largo plazo de Upstaza en los pacientes con deficiencia de L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC) y con un fenotipo grave, el TAC elaborará y presentará los resultados del estudio PTC-AADC-MA-406, un estudio observacional, multicéntrico y longitudinal de pacientes tratados a nivel mundial con el producto comercial, basado en datos de un registro, de acuerdo con un protocolo acordado.</p>	

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ genomas vectoriales/0,5 ml solución para perfusión
eladocagén exuparvovec

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada 0,5 ml de solución contiene $2,8 \times 10^{11}$ genomas vectoriales de eladocagén exuparvovec

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: cloruro de potasio, cloruro de sodio, dihidrógeno fosfato de potasio, hidrógenofosfato de disodio, poloxámero 188 y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para administración única mediante perfusión intraputamina bilateral en dos puntos del putamen.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intraputamina.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Para un solo uso.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar congelado a temperatura ≤ -65 °C.
Conservar el vial en el embalaje exterior.

Tras la descongelación, utilice el vial en un plazo de 6 horas. No volver a congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Deseche el producto no utilizado.

Este medicamento contiene virus modificados genéticamente.

Eliminación de acuerdo con la normativa local sobre desechos farmacéuticos.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PTC Therapeutics International Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublín 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1653/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
VIAL**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vg/0,5 ml solución para perfusión
eladocagén exuparvovec
Vía intraputamina

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ genomas vectoriales/0,5 ml solución para perfusión eladocagén exuparvovec

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que usted o su hijo pudieran tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que a usted o a su hijo se le administre este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico o enfermero.
- Si usted o su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Upstaza y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que a usted o a su hijo se le administre Upstaza
3. Cómo se administra Upstaza a usted o a su hijo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Upstaza
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Upstaza y para qué se utiliza

Qué es Upstaza

Upstaza es un medicamento de terapia génica que contiene el principio activo eladocagén exuparvovec.

Para qué se utiliza Upstaza

Upstaza se utiliza para el tratamiento de pacientes de 18 meses y mayores, con una deficiencia de la proteína llamada L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC). Esta proteína es esencial para fabricar ciertas sustancias que el sistema nervioso del cuerpo necesita para funcionar correctamente.

La deficiencia de AADC es una afección hereditaria causada por una mutación (cambio) en el gen que controla la producción de AADC (también llamado gen de la *dopa descarboxilasa* o *DDC*). Esta afección impide el desarrollo del sistema nervioso del niño, lo que significa que muchas de las funciones del cuerpo no se desarrollan correctamente durante la infancia, como el movimiento, la alimentación, la respiración, el habla y la capacidad mental.

Cómo funciona Upstaza

El principio activo de Upstaza, eladocagén exuparvovec, es un tipo de virus llamado virus adenoasociado que ha sido modificado para incluir una copia del gen *DDC* que funciona correctamente. Upstaza se administra mediante perfusión (goteo) en una zona del cerebro llamada putamen, donde se fabrica el AADC. El virus adenoasociado permite que el gen *DDC* pase a las células del cerebro. De esta manera, Upstaza permite a las células producir AADC para que el organismo pueda fabricar las sustancias que necesita el sistema nervioso.

El virus adenoasociado utilizado para administrar el gen no provoca enfermedades en los seres humanos.

2. Qué necesita saber antes de que a usted o a su hijo se le administre Upstaza

Usted o su hijo no recibirán el tratamiento con Upstaza:

- si usted o su hijo son alérgicos a eladocagén exuparvec a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

- Los movimientos espasmódicos incontrolables leves o moderados (también llamados discinesia) o los trastornos del sueño (insomnio) pueden aparecer o empeorar 1 mes después del tratamiento con Upstaza y perdurar durante varios meses más. El médico decidirá si usted o su hijo necesitan tratamiento para estos efectos.
- El médico monitorizará a usted o a su hijo para detectar complicaciones del tratamiento con Upstaza, como derrames del líquido que rodea el cerebro, meningitis o encefalitis.
- Durante los días siguientes a la intervención, el médico vigilará a su hijo para detectar posibles complicaciones como consecuencia de la intervención y de la anestesia general. Algunos de los síntomas de la enfermedad pueden verse amplificados durante ese periodo.
- Algunos síntomas específicos de la deficiencia de AADC pueden persistir después del tratamiento, algunos ejemplos de estos síntomas pueden ser las repercusiones en el estado de ánimo, la sudoración y la temperatura corporal.
- Después del tratamiento, algo del medicamento puede pasar a sus líquidos corporales o a los de su hijo (p. ej., lágrimas, sangre, secreciones nasales y líquido cefalorraquídeo); esto se conoce como “diseminación”. Usted o su hijo y la persona que lo cuida (especialmente si está embarazada, amamantando o inmunodeprimida) deben usar guantes y colocar los apósitos usados y otros materiales de desecho con lágrimas y secreciones nasales en bolsas selladas antes de tirarlos. Debe seguir estas precauciones durante 14 días.
- Usted o su hijo no deben donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplantes después del tratamiento con Upstaza, ya que Upstaza es un medicamento de terapia génica.

Niños y adolescentes

Upstaza no se ha estudiado en niños menores de 18 meses de edad. La experiencia es escasa en niños mayores de 12 años.

Otros medicamentos y Upstaza

Informe a su médico si usted o su hijo están tomando, han tomado recientemente o pudieran tener que tomar cualquier otro medicamento.

Su médico le confirmará si usted o su hijo pueden recibir vacunas con normalidad o si será necesario hacer ajustes en el calendario de vacunación.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Se desconocen los efectos de este medicamento en el embarazo y el feto.

Upstaza no se ha estudiado en mujeres en periodo de lactancia.

No hay información sobre el efecto de Upstaza en la fertilidad masculina o femenina.

Upstaza contiene sodio y potasio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de potasio”.

3. **Cómo se administra Upstaza a usted o a su hijo**

- Usted o su hijo recibirán Upstaza en el quirófano por parte de neurocirujanos con experiencia en cirugía cerebral.
- Upstaza se administra bajo anestesia. El neurocirujano hablará con usted acerca de la anestesia y de cómo se administra.
- Antes de administrar Upstaza, el neurocirujano hará dos orificios pequeños en su cráneo o en el de su hijo, uno a cada lado.
- A continuación, se inyectará Upstaza a través de estos orificios en cuatro puntos de su cerebro o en el de su hijo, en una zona denominada putamen.
- Tras la perfusión, se cerrarán los dos orificios y usted o su hijo se someterán a un escáner cerebral.
- Usted o su hijo tendrán que permanecer en el hospital o cerca de este durante unos días para supervisar la recuperación y comprobar si hay efectos secundarios de la intervención quirúrgica o la anestesia
- El médico le verá a usted o a su hijo en el hospital dos veces, una aproximadamente a la semana después de la intervención quirúrgica, y otras tres semanas después de esta, para hacer un seguimiento de la recuperación y comprobar si hay algún efecto secundario de la intervención quirúrgica y el tratamiento.

Si a usted o a su hijo se les administra más Upstaza del que se debe

Como este medicamento se lo administra a usted o a su hijo un médico, es poco probable que usted o su hijo reciban una cantidad excesiva. Si esto ocurre, el médico tratará los síntomas, según sea necesario.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. **Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Pueden aparecer los siguientes efectos adversos relacionados con Upstaza:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Insomnio (dificultad para dormir)
- Discinesia (movimientos espasmódicos incontrolables)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dificultades con la alimentación
- Irritabilidad
- Aumento de la producción de saliva

Pueden aparecer los siguientes efectos adversos relacionados con la intervención quirúrgica para administrar Upstaza:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Nivel bajo de glóbulos rojos (anemia)
- Derrame del líquido que rodea el cerebro (llamado líquido cefalorraquídeo) (los posibles síntomas son dolor de cabeza, náuseas y vómitos, dolor o rigidez de cuello, cambios en la audición, sensación de desequilibrio, mareos o vértigo)

Los siguientes efectos secundarios pueden producirse en las dos semanas siguientes a la intervención quirúrgica a la administración de Upstaza, debido a la anestesia o a los efectos posoperatorios:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Neumonía

- Nivel bajo de potasio en sangre
- Irritabilidad
- Hipotensión (presión arterial baja)
- Hemorragia gastrointestinal, diarrea
- Úlceras por presión
- Fiebre
- Ruidos respiratorios anómalos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Gastroenteritis
- Discinesia (movimientos espasmódicos incontrolables)
- Cianosis (coloración azulada de la piel causada por la falta de oxígeno en la sangre)
- Shock hipovolémico (pérdida grave de sangre o líquidos corporales)
- Insuficiencia respiratoria
- Ulceración de la boca
- Dermatitis del pañal, erupción cutánea
- Hipotermia (temperatura corporal baja)
- Extracción de dientes

Comunicación de efectos adversos

Si usted o su hijo experimentan cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Upstaza

La siguiente información está destinada únicamente a los médicos.

Upstaza se conservará en el hospital. Debe conservarse y transportarse congelado a temperatura ≤ -65 °C. Se descongela antes de usarlo y, una vez descongelado, tiene que usarse antes de 6 horas. No debe volverse a congelar.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Upstaza

- El principio activo es eladocagén exuparvovec. Cada 0,5 ml de solución contiene $2,8 \times 10^{11}$ genomas vectoriales de eladocagén exuparvovec.

Los demás componentes son cloruro de potasio, cloruro de sodio, dihidrógeno fosfato de potasio, hidrógenofosfato de disodio, poloxámero 188 y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Upstaza contiene sodio y potasio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Upstaza es una solución para perfusión, clara o ligeramente opalescente, incolora o blanca tenue, que se presenta en un vial de vidrio transparente.

Cada envase contiene 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

PTC Therapeutics International Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublín 2
Irlanda

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto.

Este medicamento se ha autorizado en “circunstancias excepcionales”. Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de esta enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:**Instrucciones sobre preparación, administración, medidas tomadas en caso de exposición accidental y eliminación de Upstaza**

Cada vial es para un solo uso. Este medicamento solo debe inyectarse con la cánula ventricular SmartFlow.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Este medicamento contiene virus modificados genéticamente. Durante la preparación, administración y eliminación, se debe usar un equipo de protección personal (que incluya bata, gafas de seguridad, mascarilla y guantes) cuando se manipulen eladocagén exuparvec y los materiales que hayan estado en contacto con la solución (residuos sólidos y líquidos).

Descongelación en la farmacia del hospital

- Upstaza se entrega a la farmacia congelado y debe conservarse en el embalaje exterior a temperatura ≤ -65 °C hasta que se prepare para su uso.
- Upstaza debe manipularse de forma aséptica y bajo condiciones estériles.
- Deje que el vial congelado de Upstaza se descongele en posición vertical a temperatura ambiente hasta que el contenido esté completamente descongelado. Invierta suavemente el vial unas 3 veces, NO agitar.

- Examine Upstaza después de mezclarlo. Si se observan partículas, turbidez o cambio de color, no utilice el producto.

Preparación antes de la administración

- Transfiera el vial, la jeringa, la aguja, el capuchón de la jeringa, las bolsas estériles o los envoltorios estériles respetando el procedimiento del hospital para la transferencia y el uso de la jeringa llena en el quirófano previsto, y etiquetándolo en la cabina de seguridad biológica (BSC). Use guantes estériles y otros equipos de protección personal (que incluya bata, gafas de seguridad y mascarilla) según el procedimiento normal de trabajo para BSC.
- Abra la jeringa de 1 ml o 5 ml (jeringa de polipropileno de 1 ml o 5 ml con émbolo de elastómero sin látex, lubricado con aceite de silicona de grado médico) y etiquétela adecuadamente como jeringa llena de producto según el procedimiento de la farmacia y las normativas locales.
- Acople la aguja de calibre 18 o 19 con filtro (aguja con filtro de 5 µm de acero inoxidable de 1,5 pulgadas y calibre 18 o 19) a la jeringa.
- Introduzca todo el volumen del vial de Upstaza en la jeringa. Invierta el vial y la jeringa y retire parcialmente o incline la aguja según sea necesario para maximizar la recuperación del producto.
- Aspire aire en la jeringa para que la aguja se vacíe de producto. Retire con cuidado la aguja de la jeringa de 1 ml o 5 ml que contiene Upstaza. Purgue el aire de la jeringa hasta que no haya ninguna burbuja de aire y luego tape con un capuchón de jeringa.
- Envuelva la jeringa en una bolsa de plástico estéril (o en varias bolsas según el procedimiento hospitalario habitual) y colóquela en un recipiente secundario adecuado (por ejemplo, una nevera de plástico duro) para llevarla al quirófano a temperatura ambiente. El uso de la jeringa (es decir, la conexión de la jeringa al dispensador de la jeringa y el inicio del cebado de la cánula) debe comenzar en un plazo de 6 horas desde el inicio de la descongelación del producto.

Administración en el quirófano

- Acople firmemente la jeringa que contiene Upstaza a la cánula ventricular SmartFlow.
- Inserte la jeringa de Upstaza en una bomba de perfusión compatible con la jeringa de 1 ml o 5 ml. Bombeo Upstaza a 0,003 ml/min hasta que la primera gota de Upstaza pueda verse en la punta de la aguja. Deténgase y espere hasta que esté listo para la perfusión.

Precauciones que deben tomarse para la eliminación del medicamento y la exposición accidental

- Debe evitarse la exposición accidental a eladocagén exuparovec, incluido el contacto con la piel, los ojos y las membranas mucosas.
- En caso de exposición a la piel, la zona afectada debe limpiarse a fondo con agua y jabón durante al menos 5 minutos. En caso de contacto con los ojos, la zona afectada debe enjuagarse bien con agua durante al menos 5 minutos.
- En caso de lesión por pinchazo, la zona afectada debe limpiarse bien con agua y jabón o un desinfectante.
- Todo el eladocagén exuparovec que no se haya usado o los materiales residuales deben eliminarse de acuerdo con las normativas locales sobre residuos farmacéuticos.
- Los posibles vertidos deben limpiarse con una gasa absorbente y desinfectarse con una solución de lejía, seguida del uso de toallitas con alcohol.
- Tras la administración, el riesgo de diseminación se considera bajo. Se recomienda asesorar a los cuidadores y a los familiares de los pacientes para que sigan las precauciones adecuadas para la manipulación de los líquidos corporales y los residuos del paciente durante los 14 días posteriores a la administración de eladocagén exuparovec (ver sección 4.4 de la ficha técnica/resumen de las características del producto).

Posología

El tratamiento debe ser administrado en un centro especializado en neurocirugía estereotáctica, por un neurocirujano cualificado bajo condiciones asépticas controladas.

Los pacientes recibirán una dosis total de $1,8 \times 10^{11}$ vg administrada en cuatro perfusiones de 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (dos por putamen).

La posología es la misma para toda la población contemplada en la indicación.

Forma de administración

Vía intraputamina.

La administración de Upstaza puede provocar un derrame de líquido cefalorraquídeo después de la intervención quirúrgica. Se debe hacer un seguimiento minucioso de los pacientes que reciben tratamiento con Upstaza después de su administración.

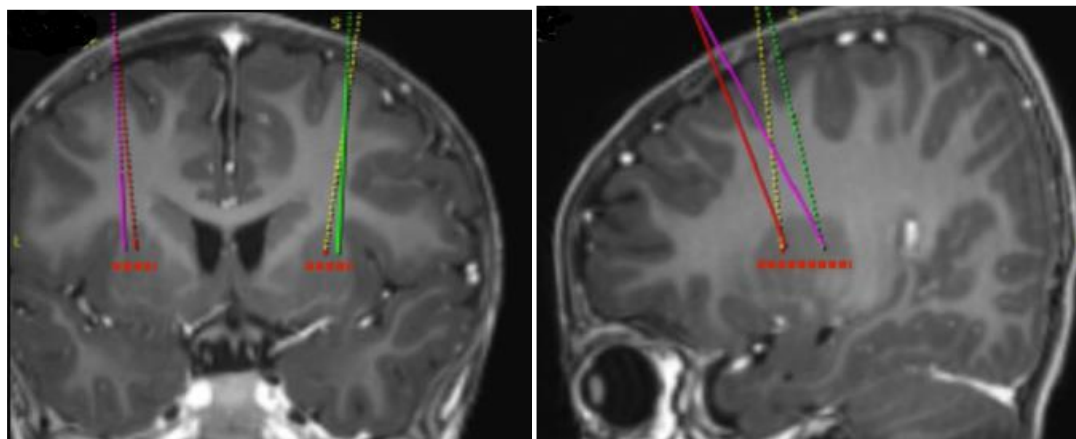
Administración neuroquirúrgica

Upstaza es un vial de un solo uso administrado mediante inyección intraputamina bilateral en una sesión quirúrgica en dos puntos del putamen. Se aplican cuatro inyecciones distintas de volúmenes iguales en el putamen anterior derecho, el putamen posterior derecho, el putamen anterior izquierdo y el putamen posterior izquierdo.

Siga los pasos siguientes para administrar Upstaza:

- Los puntos de perfusión diana se definen según la práctica neuroquirúrgica estereotáctica de referencia. Upstaza se administra como perfusión bilateral (2 perfusiones por putamen) con una cánula intracraneal. Los 4 puntos finales de cada trayectoria deben definirse como 2 mm en dirección posterior (por encima) de los puntos diana anteriores y posteriores en el plano medio-horizontal (Figura 1).

Figura 1 Cuatro lugares deseados para los puntos de inyección



- Una vez completado el registro estereotáctico, debe marcarse el punto de entrada en el cráneo. Debe realizarse el acceso quirúrgico a través del hueso del cráneo y la duramadre.
- La cánula de perfusión se coloca en el punto designado del putamen con medios estereotácticos a partir de las trayectorias previstas. Cabe destacar que se coloca la cánula de perfusión y se realiza la perfusión por separado para cada putamen.
- Upstaza se inyecta a una velocidad de 0,003 ml/min en cada uno de los 2 puntos diana de cada putamen; se inyectan 0,08 ml de Upstaza por punto del putamen, lo que da lugar a 4 perfusiones con un volumen total de 0,320 ml (o $1,8 \times 10^{11}$ vg).
- Empezando por el primer punto diana, la cánula se inserta a través de un orificio de trepanación en el putamen y luego se retira lentamente, distribuyendo los 0,08 ml de Upstaza a través de la trayectoria prevista para optimizar la distribución en el putamen.

- Tras la primera perfusión, se retira la cánula y se vuelve a introducir en el siguiente punto diana, repitiendo el mismo procedimiento para los otros 3 puntos diana (anterior y posterior de cada putamen).
- Tras los procedimientos de cierre neuroquirúrgico habituales, el paciente se somete a una exploración cerebral por imagen (resonancia magnética [RM] o tomografía computarizada [TC]) posoperatoria para comprobar que no haya complicaciones posoperatorias (por ej., hemorragias).
- El paciente debe alojarse en las inmediaciones del hospital en el que se ha realizado la intervención, como mínimo durante las primeras 48 horas después de esta. El paciente puede volver a casa, después de la intervención, según el criterio del médico responsable. La atención posterior al tratamiento debe ser dirigida por el neurocirujano y el neurólogo de referencia. Se realizará un seguimiento al paciente a los 7 días después de la intervención para comprobar que no hayan surgido complicaciones. Dos semanas más tarde, tendrá lugar una segunda visita de seguimiento, es decir, a las 3 semanas después de la intervención para supervisar la recuperación posquirúrgica y la presencia de acontecimientos adversos.
- Se ofrecerá a los pacientes la posibilidad de inscribirse en un registro para seguir evaluando la seguridad y la eficacia a largo plazo del tratamiento en condiciones normales de la práctica clínica.