

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ векторни геноми (vg)/0,5 ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Еладокаген ексупарвовек (eladocagene exuparvovect) е лекарствен продукт за генна терапия, който експресира ензима човешка ароматна L-аминокиселинна декарбоксилаза (hAADC). Той е нерепликиращ се рекомбинантен вектор, на основата на адено-асоцииран вирус от серотип 2 (AAV2), съдържащ cDNA на гена на човешка допа декарбоксилаза (DDC) под контрола на цитомегаловирусен незабавен-ранен промотор.

Еладокаген ексупарвовек е произведен в човешки ембрионални бъбречни клетки чрез рекомбинантна ДНК технология.

2.2 Качествен и количествен състав

Всеки еднодозов флакон съдържа $2,8 \times 10^{11}$ vg еладокаген ексупарвовек в 0,5 ml използваем разтвор. Всеки ml разтвор съдържа $5,6 \times 10^{11}$ vg еладокаген ексупарвовек.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

След размразяване от замразено състояние, инфузионният разтвор е бистра до леко непрозрачна, безцветна до бледо белезникава течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Upstaza е показан за лечение на пациенти на възраст 18 и повече месеца с клинично, молекулярно и генетично потвърдена диагноза за дефицит на ароматна L-аминокиселинна декарбоксилаза (AADC) с тежък фенотип (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се прилага в център, специализиран в стереотактична неврохирургия, от квалифициран неврохирург при контролирани асептични условия.

Дозировка

Пациентите ще получат обща доза $1,8 \times 10^{11}$ vg, приложена като четири 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) инфузии (по две на пътамен).

Дозировката е една и съща за цялата популация, обхваната от показанието.

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на еладокаген ексуларовек при деца на възраст под 18 месеца все още не са установени. Липсват данни.

Опитът при пациенти на възраст 12 и повече години е ограничен. Безопасността и ефикасността на еладокаген ексуларовек при тези пациенти не са установени. Наличните в момента данни са описани в точка 5.1. Не трябва да се обмисля коригиране на дозата.

Чернодробно и бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на еладокаген ексуларовек при пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане не са оценени.

Имуногенност

Няма данни за безопасност или ефикасност при пациенти, чиито нива на антитела срещу AAV2 преди лечението са били $> 1:50$ (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Интрапутаминално приложение.

Подготовка

Upstaza е стерилен инфузионен разтвор, който изисква размразяване и приготвяне от болничната аптека преди приложение.

За подробни указания относно приготвяне, приложение, мерки, които да бъдат предприети при случаен контакт и изхвърляне на Upstaza вижте точка 6.6.

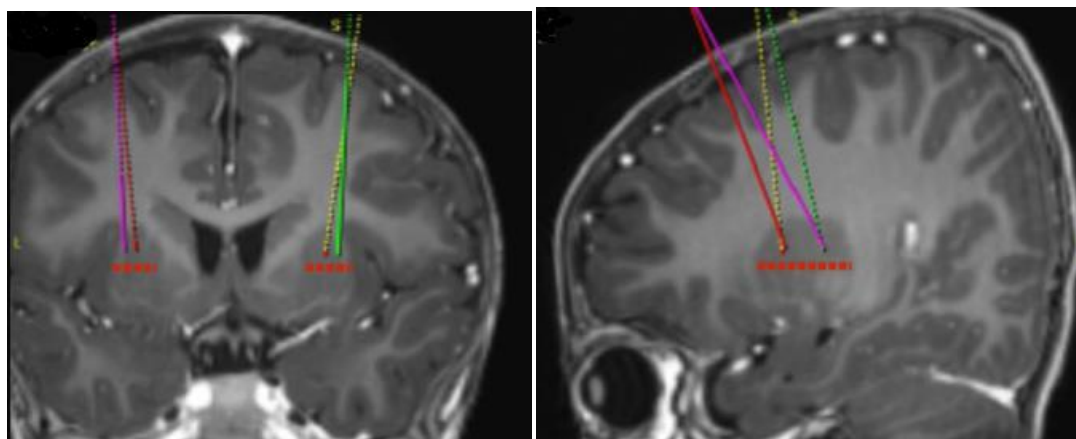
Неврохирургично приложение

Upstaza е флакон за еднократна употреба, прилаган чрез двустранна интрапутаминална инфузия в рамките на една хирургична сесия на две места на путамен. Четири отделни инфузии с равни обеми се извършват в десния преден путамен, десния заден путамен, левия преден путамен и левия заден путамен.

За указания относно приготвянето на хирургичната опаковка с инфузия на Upstaza вижте точка 6.6.

Таргетните места на инфузия са определени според стандартната стереотактична неврохирургична практика. Upstaza се прилага като двустранна инфузия (по 2 инфузии на путамен) с интракраниална канюла. Крайните 4 цели за всяка траектория трябва да се определят като 2 mm дорзално до (над) предните и задните таргетни точки в средната хоризонтална равнина (Фигура 1).

Фигура 1 **Четири таргетни точки за местата на инфузия**



- След приключване на стереотактичната регистрация се отбелязва входната точка на черепа. Необходимо е да се извърши хирургичен достъп през черепната кост и дурата.
- Канюлата за инфузия се поставя в точката на обозначаване на путамена с помощта на стереотактични инструменти въз основа на планираните траектории. Трябва да се отбележи, че канюлата за инфузия се поставя и инфузията се извършва отделно за всеки путамен.
- Upstaza се влива със скорост от 0,003 ml/min във всяка от 2-те таргетни точки във всеки путамен; във всяко путаминално място се вливат по 0,08 ml Upstaza, което води до 4 инфузии с общ обем 0,320 ml (или $1,8 \times 10^{11}$ vg).
- Като се започне с първото таргетно място, канюлата се въвежда в путамена през отвор от борер и след това се изтегля бавно, като се разпределят 0,08 ml Upstaza по планираната траектория, за да се оптимизира разпределението през путамена.
- След първата инфузия канюлата се изтегля и след това се поставя отново в следващата таргетна точка, като се повтаря същата процедура за другите 3 целеви точки (предна и задна на всеки путамен).
- След стандартните процедури за неврохирургично затваряне, на пациента се прави постоперативна образна диагностика на мозъка (ядрено-магнитен резонанс [ЯМР или] компютърна томография [КТ]), за да се гарантира, че няма усложнения (т.е. кървене).
- Пациентите трябва да останат минимум за 48 часа след процедурата в близост до болницата, където е извършена процедурата. Пациентът може да се върне у дома след процедурата, въз основа на съветите на лекуващия лекар. Грижите след лечението трябва да се контролират от неврохирург и наблюдаващия невролог. Пациентите трябва да имат проследяване 7 дни след операцията, за да се гарантира, че не са се появили усложнения. Втората визита за проследяване трябва да се проведе 2 седмици по-късно (т.е. 3 седмици след операцията), за да се наблюдава възстановяването след операцията и появата на нежелани събития.
- На пациентите ще бъде предложено да бъдат включени в регистър, за да се оценят допълнително дългосрочната безопасност и ефективност на лечението при нормални условия на клиничната практика.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При приготвяне и инфузия на Upstaza винаги трябва да се използват правилни асептични техники.

Наблюдение

Пациентите, подложени на генна терапия, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за усложнения, свързани с процедурата, усложнения, свързани с тяхното основно заболяване и рискове, свързани с общата анестезия по време на периоперативния период. Пациентите могат да получат обостряния на симптомите на основния им дефицит на AADC вследствие на операцията и анестезията (вж. точка 4.8).

Вегетативните и серотонинергичните симптоми на AADC могат да персистират след лечение с еладокаген ексупарвовек.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Имуногенност

Липсва опит с еладокаген ексуларвовек при пациенти с нива на анти-AAV2 антитела >1:50 преди лечението.

Изтичане на гръбначно-мозъчна течност

Изтичането на гръбначно-мозъчна течност (ГМТ) настъпва, когато има разкъсване или отвор в менингите около мозъка или гръбначния мозък, което позволява на ГМТ да излезе. Upstaza се прилага чрез двустранна интрапутинална инфузия с помощта на отвори от борери, поради което е възможно да се появи изтичане на ГМТ след операцията. Пациентите, подложени на лечение с еладокаген ексуларвовек, трябва да бъдат наблюдавани внимателно след прилагане за изтичане на ГМТ, особено във връзка с риска от менингит и енцефалит.

Дискинезия

Пациентите с дефицит на AADC може да имат повишена чувствителност към допамин, поради хроничния им дефицит на допамин. След лечение с еладокаген ексуларвовек се съобщава за дискинезия при 26/30 пациенти (вж. точка 4.8). Появата на дискинезията се дължи на чувствителност към допамин и обикновено започва 1 месец след прилагането на генната терапия и постепенно намалява в продължение на няколко месеца. Събитията на дискинезия са овладени съобразно рутинните медицински грижи, като антидопаминергично лечение (напр. рisperидон) (вж. точка 5.1).

Риск от вирусно разпространение

Смята се, че рискът от разпространение е нисък поради много ограничено системно разпределение на еладокаген ексуларвовек (вж. точка 5.2). Като предпазна мярка, пациентите/болногледачите трябва да бъдат посъветвани да боравят по подходящ начин с отпадъчните материали, генерирани от превръзки и/или секрети (разкъсване, кръв, носни секрети и ГМТ), което може да включва съхранение на отпадъчните материали в запечатани торби преди изхвърляне, както и изискване пациентите/болногледачите да носят ръкавици при смяна на превръзката и изхвърляне на отпадъците. Тези предпазни мерки при работа трябва да се спазват в продължение на 14 дни след прилагането на еладокаген ексуларвовек. Препоръчва се пациентите/болногледачите да носят ръкавици при смяна на превръзката и изхвърляне на отпадъците, особено в случай на бременност, кърмене или имунна недостатъчност на болногледачи.

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

Пациенти, лекувани с Upstaza, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани и клетки за трансплантация.

Съдържание на натрий и калий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol калий (39 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа калий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Не се очаква взаимодействие поради много ограничено системно разпределение на еладокаген ексупарвовек.

Ваксинации

Не е съобщавано за взаимодействия между основните ваксинации и приложението на генна терапия. Медицинският специалист трябва да определи дали са необходими корекции във ваксинационния график на пациента.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Въз основа на липсата на системна експозиция и пренебрежимото биоразпределение към гонадите, рискът от микробен пренос е нисък.

Бременност

Липсват данни относно употребата на еладокаген ексупарвовек при бременни жени. Не са провеждани проучвания за репродуктивност при животни с еладокаген ексупарвовек (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали еладокаген ексупарвовек се екскретира в кърмата.

Еладокаген ексупарвовек не се абсорбира системно след интрапутинално приложение и не се очаква ефект върху кърмените новородени/кърмачета.

Фертилитет

Липсват клинични или неклинични данни относно ефекта на еладокаген ексупарвовек върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Информацията за безопасността е наблюдавана в 3 открити клинични проучвания, при които еладокаген ексупарвовек е прилаган на 30 пациенти с дефицит на AADC на възраст от 19 месеца до 8,5 години към момента на прилагане на дозата. Пациентите са проследявани за средна продължителност от 59,3 месеца (минимум 11,8 месеца до най-много 5,7 години). Двадесет и седем пациенти, лекувани в клинични проучвания, са включени в проучване за дългосрочно проследяване. Продължителността на проследяването от времето на генната терапия варира от 51,6 до 126,5 месеца (приблизително 4,3 до 10,5 години). Най-честата нежелана реакция е дискинезия; тя е докладвана при 26 (86,7%) пациенти и е преобладавала през първите 2 месеца след лечението.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са посочени в Таблица 1. Нежеланите реакции са изброени съгласно MedDRA по системно-органен клас и честота, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести (от $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки (от $\geq 1/10\,000$ до

< 1/1 000), много редки (от < 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 Нежелани реакции, възникващи при ≥ 2 пациенти в 3 открити клинични проучвания (n = 30)

Системо-органен клас	Много чести	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето		Нарушения на храненето
Психични нарушения	Първоначално безсъние	Раздразнителност
Нарушения на нервната система	Дискинезия	
Стомашно-чревни нарушения		Хиперсекреция на слюнка

Таблица 2 Нежелани реакции, свързани с неврохирургичната интервенция, възникващи при ≥ 2 пациенти в 3 открити клинични проучвания (n = 30)

Категория на нежеланите реакции	Много чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия
Нарушения на нервната система	Изтичане на гръбначно-мозъчна течност ^a

^a Може да включва псевдоменингоцеле

Таблица 3 Нежелани реакции, свързани с анестезията и постоперативния период при ≥ 2 пациенти в рамките на ≤ 2 седмици след приложението в 3 открити клинични проучвания (n = 30)

Категория на нежеланите реакции	Много чести	Чести
Инфекции и инфестации	Пневмония	Гастроентерит
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	
Психични нарушения	Раздразнителност	
Нарушения на нервната система		Дискинезия
Сърдечни нарушения		Цианоза
Съдови нарушения	Хипотония	Хиповолемичен шок
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Дихателна недостатъчност
Стомашно-чревни нарушения	Кървоизлив от горния стомашно-чревен тракт, диария	Язви в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Декубитална язва	Дерматит от пелени, обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия, необичайно звучене на дишането	Хипотермия
Хирургически и медицински интервенции		Екстракция на зъб

Описание на избрани нежелани реакции

Дискинезия

Събития на дискинезия са докладвани при 26 (86,7%) участници (вж. точка 4.4).

От 37-те събития на дискинезия, 35 събития са били леки до умерено тежки и 2 са били тежки.

По-голямата част от събитията са отшумели след приблизително 2 месеца и всички са

изчезнали в рамките на 7 месеца от началото на симптома. Средното време до настъпване на събития с дискинезия е 25 дни след получаване на генна терапия. Събитията на дискинезия са овладени с рутинни медицински грижи, като анти-допаминергично лечение. В постмаркетингови условия са наблюдавани събития на дискинезия, които отшумяват след повече от 7 месеца.

Имуногенност

На пациенти с титри на анти-AAV2 антителата $<1:1200$ е било позволено да участват в клиничните проучвания. И все пак, всички пациенти, които са получавали еладокаген ексуларовек, са имали анти-AAV2 титри от или под $1:50$ преди лечението. След лечението повечето участници ($n = 20$) са били положителни за анти-AAV2 антитела поне веднъж през първите 12 месеца. Като цяло, нивата на антителата се стабилизират или намаляват с времето. В нито едно от клиничните проучвания не е била заложена специфична програма за проследяване, в хода на която да се установяват потенциални реакции на имуногенност, но наличието на анти-AAV2 антитела при клиничните проучвания не се свързва с увеличаване на тежестта, броя на нежеланите реакции или с намалена ефикасност. Липсва опит с еладокаген ексуларовек при пациенти с нива на анти-AAV2 антитела $> 1:50$ преди лечението. Имуният отговор към трансгена и клетъчният имуногенен отговор не са били измервани.

Изтичане на гръбначно-мозъчна течност

Трима пациенти, получавали еладокаген ексуларовек в клинични проучвания, са имали изтичане на ГМТ. Един пациент е съобщил две отделни събития като сериозни нежелани събития, потенциално свързани с хирургическата процедура, докато всички останали събития са несериозни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Рискът от предозиране е малко вероятен, тъй като приложението е в контролирани условия и от неврохирург. Липсва клиничен опит със свръхдоза на еладокаген ексуларовек. В случай на предозиране се препоръчва симптоматично и поддържащо лечение, ако се счете за необходимо от лекуващия лекар. Препоръчва се внимателно клинично наблюдение и наблюдение на лабораторните параметри (включително пълна кръвна картина с диференциално броене и изчерпателен метаболитен панел) за системен имуногенен отговор. За указания относно случайната експозиция вижте точка 6.6.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти за храносмилателния тракт и метаболизма, ензими; АТС код: A16AB26

Механизъм на действие

Дефицитът на AADC е вродена грешка в биосинтеза на невротрансмитерите с автозомно рецесивно унаследяване в гена на ензима DOPA декарбоксилаза (DOPA декарбоксилаза, DDC).

DDC генът кодира ензима AADC, който преобразува L-3,4-дихидроксифенилаланин (L-DOPA) в допамин. Мутациите в *DDC* гена водят до намаляване или липса на ензимна активност на AADC, което води до намаляване на нивата на допамин и неуспех при повечето пациенти с дефицит на AADC за постигане на основни параметри на развитието.

Еладокаген ексупарвовек е генна терапия, базирана на рекомбинантен вектор от AAV2, съдържащ човешката cDNA за *DDC* гена. След инфузия в путамена, продуктът води до експресия на ензима AADC и последващо образуване на допамин, а впоследствие и до развитието на двигателна функция при лекувани пациенти с дефицит на AADC.

Фармакодинамични ефекти

Ъптайк на L-6-[¹⁸F] флуоро-3, 4-дихидроксифенилаланин (¹⁸F-DOPA) в централната нервна система (ЦНС)

Измерването на ъптейка на ¹⁸F-DOPA в путамена чрез образно изследване с позитронно-емисионна томография (ПЕТ) след лечение е обективно измерване на образуването de novo допамин в мозъка и е оценка за успеха и стабилността на генната трансдукция с *DDC* с течение на времето. Повечето пациенти показват продължително леко повишаване на специфичния за ПЕТ ъптейк. Увеличението е очевидно още в 6-ия месец, допълнително се увеличава 12 месеца след лечението и се запазва поне за 5 години.

Таблица 4 **Процентна промяна от изходно ниво в ъптейк на ¹⁸F-DOPA след лечение с еладокаген ексупарвовек (проучвания AADC-010 и AADC-011)**

Времева точка	Месец 12 (n = 19)	Месец 24 (n = 17)	Месец 60 (n = 11)
Специфичен за ПЕТ ъптейк % промяна от изходно ниво	220,3	261,39	287,88

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на генната терапия с Upstaza е оценена в 2 клинични проучвания (AADC-010, AADC-011). Заедно, тези 2 проучвания включват 22 пациенти с тежък дефицит на AADC, диагностицирани с понижена хомованилова киселина и 5-хидроксииндолацетна киселина и повишени нива на L-DOPA в ГМТ, наличие на генна мутация на *DDC* в двата алела и наличие на клинични симптоми за дефицит на AADC (включително забавяне на развитието, хипотония, дистония и окулогирична криза [OGC]). Тези пациенти не са постигнали развитие на основните двигателни етапи на изходно ниво, включително способност за сядане, стоене или ходене, което съответства на тежък фенотип на заболяването. Пациентите са лекувани с обща доза $1,8 \times 10^{11}$ vg (N = 13) или $2,4 \times 10^{11}$ vg (N = 9) по време на еднократна оперативна сесия. Резултатите за параметрите за ефикасност и безопасност са сходни между 2-те дози. Данните след времевите точки Месец 60 и Месец 12 съответно за проучване AADC-010 и проучване AADC-011 са събрани в проучването за дългосрочно проследяване AADC-1602, както е показано по-долу.

Проучването AADC-CU/1601 е проведено с лечение от по-стар производствен процес. Това проучване включва 8 участници и показва сходни резултати, като ползите се запазват до 126,5 месеца.

Двигателна функция

Постижението при основните двигателни етапи е определено по Скалата за двигателно развитие на Peabody, версия 2 (Peabody Developmental Motor Scale, version 2, PDMS-2). PDMS-2 е оценка на двигателното развитие на детето до 5-годишна възраст на развитие и оценява както грубите, така и фините двигателни умения, като съдържа елементи, обхващащи конкретно постиженията по ключови двигателни етапи. Елементите за двигателни умения на PDMS-2 са избрани, за да се определи броят на пациентите, които постигат най-малко следните двигателни

цели (владее на умението – резултат 2): 1) пълен контрол на главата (седеж с опора на бедрата си, като държи главата изправена, докато я върти, за да проследи играчка за 8 секунди), 2) сядане без чужда помощ (сяда без опора и поддържа баланс, докато е в седнало положение за 60 секунди), 3) стоеж с опора (прави поне 4 последователни крачки на място или с придвижване напред, като ръцете на оценяващия са обхванали торса на детето) и 4) ходене с помощ (прави поне 8 последователни стъпки, като оценяващият е до пациента и държи само една от ръцете на детето).

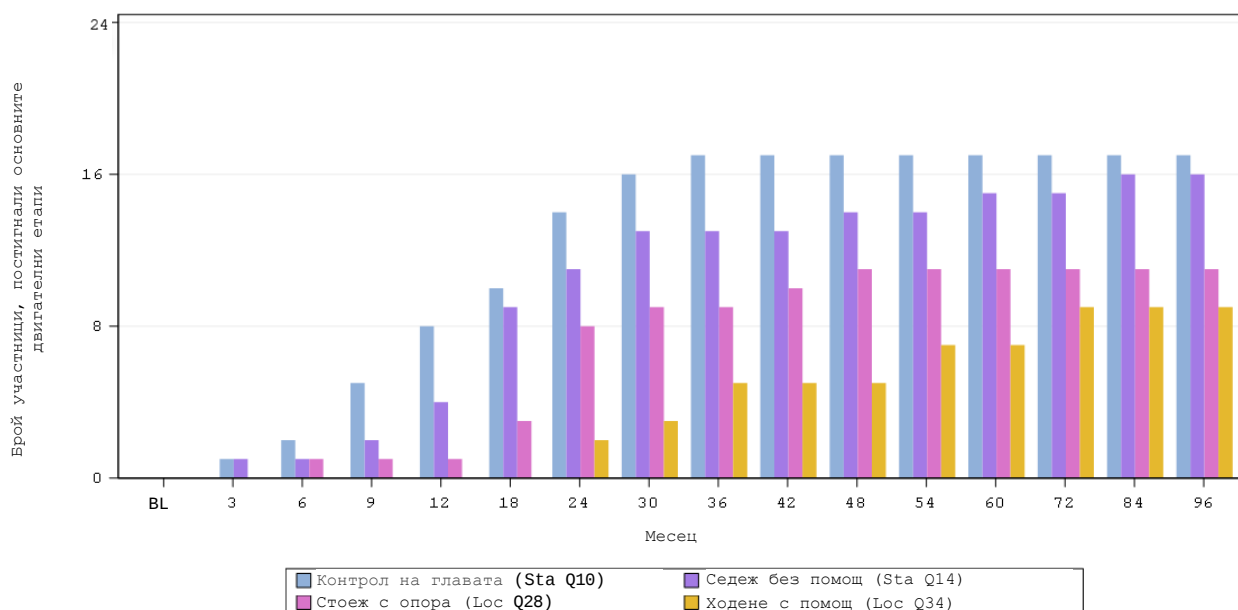
В Таблица 5 е обобщен основният анализ за оценка на броя пациенти, които са демонстрирали преодоляване на основни двигателни етапи (владее) 24 месеца, 60 месеца и 96 месеца след генната терапия.

Лечението с еладокаген ексуларовек показва преодоляване на основни двигателни етапи, наблюдавани още в началото на 3-те месеца след операцията. Ключовото преодоляване на важни двигателни етапи е продължено или поддържано за повече от 24 месеца и до 96 месеца, съответстващи на 8 години проследяване (Фигура 2).

Таблица 5 Кумулативен брой на участниците, постигащи двигателни етапи по PDMS-2 (владее) в месец 24, месец 60 и месец 96 (проучвания AADC-010, AADC-011 и AADC-1602; N=22)

Двигателен етап/ месец	Брой участници (%)		
	Месец 24	Месец 60	Месец 96
Пълен контрол на главата	14 (64)	17 (77)	17 (77)
Седене без чужда помощ	11 (50)	15 (68)	16 (73)
Стоещ с опора	8 (36)	11 (50)	11 (50)
Ходене с помощ	2 (9)	7 (32)	9 (41)

Фигура 2: Кумулативен брой участници, демонстриращи двигателни етапи (владее на умение) до месец 96 (проучвания AADC-010, AADC-011 и AADC-1602)

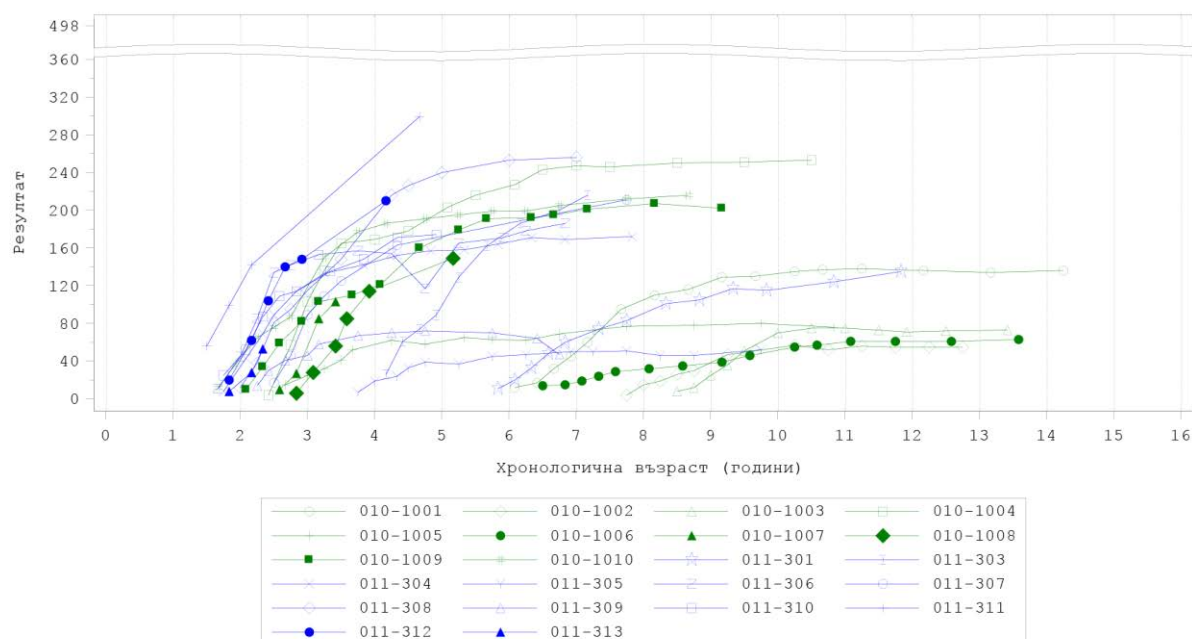


Общ скор по скалата PDMS-2

Общият скор от PDMS-2 е измерен като вторична крайна точка в рамките на клиничните проучвания. Максималните скорове за PDMS-2 са 450-482, в зависимост от възрастта

(< 12 месеца или > 12 месеца). Всички участници, лекувани с еладокаген експарвовек, показват увеличения от изходното ниво в средните общи скорове за PDMS-2 с течение на времето, като известна полза се наблюдава още след 3 месеца (Фигура 3). Получената по метода на най-малките квадрати средна промяна в общия скор за PDMS-2 спрямо изходното ниво е съответно 77,9, 111,6, 138,2 и 144,3 точки за времевите точки Месец 12, Месец 24, Месец 60 и Месец 96. Пациентите, които получават еладокаген експарвовек на по-млада възраст, показват по-бърз отговор на лечението и изглежда достигат по-високо крайно ниво.

Фигура 3 Общи скорове от PDMS-2 по визити – до месец 96 (проучвания AADC-010, AADC-011 и AADC-1602; N=22)



Следните данни са събрани като вторични крайни точки в клиничните проучвания.

Когнитивни умения и умения за общуване

Bailey-III, стандартна оценка на когнитивната способност, езика и двигателното развитие на бебета и малки деца (на възраст 1-42 месеца), е използвана в проучвания AADC-10 и AADC-11 за оценка на когнитивното и езиковото развитие. Подскалата за език се състои от рецептивна и експресивна комуникация.

С течение на времето всички участници показват постепенно и продължително увеличение на средните общи скорове за когнитивност и език, което е комбинираната оценка на подскалите за рецептивна и експресивна комуникация. Средният необработен общ скор за подскалата за когнитивна способност на изходно ниво е 12,41 (N=22). Средната LS промяна от изходно ниво в когнитивния скор показва увеличение от 12,4 в Месец 12, 16,5 в Месец 24, 23,3 в Месец 60 и 25,0 в Месец 96. Средният необработен общ скор за подскалата за език на изходно ниво е бил 18,09 (N=22). Средната LS промяна от изходно ниво в общия скор за езика показва увеличение от 7,9 в Месец 12, 10,4 в Месец 24, 15,0 в Месец 60 и 17,8 в Месец 96.

Телесно тегло

Осемнадесет от 19 участници (95%) поддържат (47%, 9 участници) или увеличават (47%, 9 участници) телесното си тегло за период от 12 месеца въз основа на специфичната за пола и възрастта графика на растежа.

Отпуснатост (хипотония), дистония на крайниците, провокирана от стимули дистония

След генната терапия, процентът на участниците със симптоми на отпуснатост (хипотония) намалява от 80,0% на изходно ниво (N = 20) до 41,2% на 12-ия месец (N = 17). Нито един от

участниците не е имал дистония на крайниците 12 месеца след лечението, в сравнение със 70,0% от участниците на изходно ниво (N = 20).

Епизоди на OGC

След генната терапия продължителността на епизодите на OGC намалява и се задържа с течение на времето и до 12 месеца след лечението. Средното време при OGC е 11,90 часа/седмица на изходно ниво (N=21). Това време намалява след лечението с 1,39 часа седмично до месец 3 (N = 19) и с 4,82 часа седмично до месец 12 (N = 6).

Степента на ефекта на еладокаген ексуларовек върху автономните симптоми на дефицита на AADC не е оценявана систематично.

Извънредни обстоятелства

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с еладокаген ексуларовек. Еладокаген ексуларовек се въвежда като инфузия директно в мозъка и няма данни, които да показват, че се разпространява извън ЦНС.

Разпределение

Биоразпространението на вирусния вектор на AAV2-hAADC в кръвта и урината е измерено при участници, като е използван валидиран анализ на количествена полимеразна верижна реакция в реално време. В Месец 6 в урината на един участник, лекуван с еладокаген ексуларовек, са открити много ниски нива, много под концентрациите на лечение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания с животни за оценка на ефектите на еладокаген ексуларовек при канцерогенеза, мутагенеза или за увреждане на фертилитета. В проучвания при животни не са наблюдавани токсикологични ефекти върху мъжките или женските репродуктивни органи.

Не е доказана токсичност при плъхове до 6 месеца след двустранна инфузия в путамена при дози 21 пъти по-високи от терапевтичната доза при хора на база vg на единица мозъчно тегло (g).

Проучванията при плъхове не показват разпространение на вируса в кръвта или в системни тъкани извън зоната на ЦНС, с изключение на ГМТ в ден 7, където тя е положителна (копия/ μ g ДНК) в 6-месечното токсикологично проучване. При тестване в следващите времеви точки (ден 30, ден 90 и ден 180) всички проби са отрицателни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Калиев хлорид
Натриев хлорид
Калиев дихидроген фосфат

Динатриев хидроген фосфат
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен замразен флакон

5 години

След размразяване и отваряне

След размразяване, лекарственият продукт не трябва да се замразява повторно. Напълнената спринцовка, подготвена при асептични условия за доставка до мястото за извършване на хирургичната интервенция, трябва да се използва незабавно; ако не се използва веднага, може да се съхранява на стайна температура (под 25°C) и да се използва в рамките на 6 часа след началото на размразяването на продукта.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира замразен при $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка.

За условията на съхранение след размразяване и отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от боросилициево стъкло тип I, с хлоробутилова запушалка със силиконово покритие, запечатана с капачка от алуминий/пластмаса.

Опаковка с един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки флакон е само за еднократна употреба. Този лекарствен продукт трябва да се влива само с камерната канюла SmartFlow.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифициран вирус. При приготвянето, прилагането и изхвърлянето на еладокаген ексуларовек е необходимо да се носят лични предпазни средства (включващи престилка, предпазни очила, маска и ръкавици), когато се работи с еладокаген ексуларовек и материали, които са били в контакт с разтвора (твърди и течни отпадъци).

Размразяване в болничната аптека

- Upstaza се доставя в аптеката замразен и трябва да се съхранява във външната картонена опаковка при $\leq -65^{\circ}\text{C}$ до приготвянето му за употреба.
- С Upstaza трябва да се работи асептично при стерилни условия.

- Оставете замразения флакон с Upstaza да се размрази изправен на стайна температура, докато съдържанието се размрази напълно. Внимателно обърнете флакона приблизително 3 пъти, НЕ разклащайте.
- Проверете Upstaza след смесването. Ако се виждат частици, помътняване или промяна в цвета, не използвайте продукта.

Приготвяне преди приложение

- Прехвърлете флакона, спринцовката, иглата, капачката на спринцовката, стерилните сакове или стерилните опаковки, в съответствие с болничната процедура за прехвърляне и използване на напълнената спринцовка, в планираното хирургично отделение и етикетирайте в бокса за биологична безопасност (Biological Safety Cabinet, BSC). Носете стерилни ръкавици и други лични предпазни средства (включващи престилка, предпазни очила и маска) съгласно обичайната процедура за работа в BSC.
- Отворете спринцовката от 1 ml или 5 ml [1 ml или 5 ml, полипропиленови спринцовки с бутало от еластомер без латекс, смазана със силиконово масло от медицински клас] и етикетирайте като спринцовка, напълнена с продукт, в съответствие с процедурата на аптеката и местните разпоредби.
- Прикрепете игла 18- или 19-G с филтър [игли 18-ти или 19-ти калибър, 1,5-инчова, от неръждаема стомана, с 5 µm филтър] към спринцовката.
- Изтеглете целия обем от флакона с Upstaza в спринцовката. Обърнете флакона и спринцовката и изтеглете частично или поставете иглата под ъгъл, както е необходимо, за да се постигне максимално разтваряне на продукта.
- Изтеглете въздух в спринцовката, така че иглата да се изпразни от продукта. Внимателно отстранете иглата от спринцовката от 1 ml или 5 ml, съдържаща Upstaza. Продушайте въздуха от спринцовката, докато въздушните мехурчета изчезнат, и след това я затворете с капачка на спринцовка.
- Увийте спринцовката в един стерилен найлонов плик (или няколко сака на базата на стандартната процедура на болницата) и поставете в подходящ вторичен контейнер (напр. твърд пластмасов охладител) за доставка в хирургичното отделение на стайна температура. Използването на спринцовката (т.е. свързване на спринцовката към помпата за спринцовката и стартиране на зареждането на канюлата) трябва да започне в рамките на 6 часа от началото на размразяването на продукта.

Приложение в хирургичния блок

- Свържете здраво спринцовката, съдържаща Upstaza, към камерната канюла SmartFlow.
- Поставете спринцовката Upstaza в инфузионна помпа за спринцовка, съвместима със спринцовка от 1 ml или 5 ml. Изпомпайте Upstaza с инфузионната помпа при 0,003 ml/min, докато първата капка от Upstaza стане видима от върха на иглата. Спрете и изчакайте, докато е готова за инфузия.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат при работа, изхвърляне или случаен контакт

- Необходимо е да се избягва случайно излагане на еладокаген експарвовек, включително контакт с кожата, очите и лигавиците.
- В случай на излагане на кожата, засегнатата област трябва да бъде щателно почистена със сапун и вода в продължение на поне 5 минути. В случай на контакт с очите, засегнатата област трябва да бъде щателно изплакната с вода в продължение на поне 5 минути.
- В случай на нараняване от убождане с иглата, засегнатата област трябва да се почисти старателно със сапун и вода и/или дезинфектант.
- Неизползваният еладокаген експарвовек или отпадъчният материал трябва да се изхвърлят в съответствие с местните насоки за фармацевтични отпадъци.

Потенциалните разливи трябва да се подсушават с абсорбираща марля и да се дезинфекцират с разтвор на белина, следвано от алкохолни кърпички.

- След приложение, рискът от разпространение (shedding) се счита за нисък. Препоръчва се болногледачите и семействата на пациентите да бъдат инструктирани и да следват правилните предпазни мерки при работа с телесни течности и отпадъци от пациента в продължение на 14 дни след прилагането на еладокаген експуарвовек (вж. точка 4.4).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PTC Therapeutics International Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Дъблин 2
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1653/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 юли 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО
ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА
МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ
ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

1. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

MassBiologics South Coast
1240 Innovation Way
Fall River
MA 02720
Съединени щати

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

2. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

3. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

4. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди стартирането на Upstaza във всяка държава-членка, притежателят на разрешителното за употреба (ПРУ) трябва да даде съгласие относно съдържанието и формата на учебния материал (т.е., Хирургичното ръководство и Наръчника за аптеки), включително средства за комуникация, форми на разпространение и всякакви други аспекти на програмата, заедно с Националния компетентен орган.

ПРУ трябва да гарантира, че Upstaza се разпространява в избрани лечебни центрове, извършващи приложението на продукта, където на квалифицирания персонал ще бъдат доставени учебни материали, включително Хирургичното ръководство на Upstaza и Наръчника за аптеки.

Центровете за лечение ще бъдат избрани въз основа на следните критерии:

- наличие или връзка с неврохирург, опитен в стереотактични неврохирургични дейности и способен да прилага Upstaza;
- наличие на болнична аптека, с условия за работа с и приготвяне на продукти за генна терапия, базирани на адено-асоциирани вирусни вектори;
- фризери за съхранение на лекарството при изключително ниска температура ($\leq -65^{\circ}\text{C}$), налични в аптеката на центъра за лечение.

Необходимо е да се осигурят обучение и инструкции за безопасно боравене и изхвърляне на засегнатите материали в продължение на 14 дни след прилагането на продукта заедно с информация относно изключването от даряването на кръв, органи, тъкани и клетки за трансплантация след приложение на Upstaza.

На квалифицирания персонал (т.е. невролози, неврохирурзи и фармацевти) в центровете за лечение трябва да бъдат предоставени учебни материали, включително:

- одобрена Кратка характеристика на продукта.
- обучение във връзка с хирургичната процедура за приложение на Upstaza, включително описание на нужното оборудване, материали и процедури, необходими за извършване на стереотактично приложение на Upstaza. Хирургичното ръководство на Upstaza има за цел да гарантира правилната употреба на продукта, за да се сведат до минимум рисковете, свързани с процедурата на приложение, включително изтичане на гръбначно-мозъчна течност.
- обучение на аптечния персонал, включително информация за получаване, съхранение, отпускане, подготовка, връщане и/или унищожаване на продукта и отчетност на продукта.

Преди да насрочи процедурата, представител на PTC Therapeutics ще прегледа Хирургичното ръководство на Upstaza заедно с неврохирурга и Наръчника за аптеки заедно с фармацевта.

Пациентите и техните болногледачи трябва да получат следните материали, включително:

- Листовка с информация за пациента, която също трябва да бъде на разположение в алтернативни формати (включително с голям шрифт и като аудио файл).
- Сигнална карта на пациента, която да:
 - подчертае значението на предпазните мерки за свеждане до минимум на риска от разпространение.
 - подчертава значението на визитите за проследяване и съобщаване на страничните ефекти на лекаря на пациента.
 - информира медицинските специалисти, че пациентът е получил генна терапия и значението на съобщаването на нежелани събития.
 - предоставя информация за контакт за съобщаване на нежелани събития.

5. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
Проучване PASS AADC-1602 (проследяване на клинични изпитвания): С цел да се характеризира допълнително дългосрочната ефикасност и безопасност на Upstaza при пациенти с дефицит на ароматна L-аминокиселинна декарбоксилаза (AADC) и с тежък фенотип, ПРУ трябва да представи резултатите от проучване AADC-1602, 10-годишно проследяване на популацията пациенти, включени в клиничните проучвания AADC-CU/1601, AADC-010 и AADC-011.	Ежегодно подаване при всяко годишно подновяване Окончателен доклад: декември 2032 г.
Проучване PTC-AADC-MA-406 (базирано на регистър проучване) С цел да се характеризира допълнително дългосрочната ефикасност и безопасност на Upstaza при пациенти с дефицит на ароматна L-аминокиселинна декарбоксилаза (AADC) и с тежък фенотип, ПРУ трябва да проведе и да представи резултатите от проучване PTC-AADC-MA-406, обсервационно, многоцентрово и лонгитудинално проучване на пациенти, лекувани в цял свят с търговския продукт, въз основа на данни от регистър, в съответствие със съгласуван протокол.	Ежегодно подаване при всяко годишно подновяване

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ векторни геноми/0,5 ml инфузионен разтвор
еладокаген ексуларвовек

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки 0,5 ml разтвор съдържат $2,8 \times 10^{11}$ векторни геноми на еладокаген ексуларвовек

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: калиев хлорид, натриев хлорид, калиев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, полиоксамер 188, вода за инъекции. **Вижте листовката за повече информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За еднократно приложение чрез двустранна интрапутинална инфузия на две места за путамен.
Преди употреба прочетете листовката.
Интрапутинално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира замразен при $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка.

След размразяване, използвайте флакона в рамките на 6 часа. Да не се замразява повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползвания продукт.

Това лекарство съдържа генетично модифициран вирус.

Да се изхвърля в съответствие с местните указания за фармацевтични отпадъци.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PTC Therapeutics International Limited

70 Sir John Rogerson's Quay

Дъблин 2

Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU1/22/1653/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ векторни геноми/0,5 ml инфузионен разтвор
еладокаген ексуларвовек
Интрапутинално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Upstaza 2,8 x 10¹¹ векторни геноми/0,5 ml инфузионен разтвор Еладокаген ексуларвовек (Eladocagene exuparvovect)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили Вие или Вашето дете. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или детето Ви да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако Вие или детето Ви получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Upstaza и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Upstaza да бъде приложен на Вас или Вашето дете
3. Как се дава Upstaza на Вас или Вашето дете
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Upstaza
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Upstaza и за какво се използва

Какво представлява Upstaza

Upstaza е лекарство за генна терапия, което съдържа активното вещество еладокаген ексуларвовек.

За какво се използва Upstaza

Upstaza се използва за лечение на пациенти на възраст 18 и повече месеца, с дефицит на протеин, наречен ароматна L-аминокиселинна декарбоксилаза (AADC). Този протеин е от съществено значение за създаването на определени вещества, от които се нуждае нервната система на организма, за да функционира правилно.

Дефицитът на AADC е наследствено заболяване, причинено от мутация (промяна) в гена, който контролира образуването на AADC (наричана също *DOPA декарбоксилаза*, или *DDC* ген). Това заболяване пречатства развитието на нервната система на детето, което означава, че много от функциите на тялото не се развиват правилно по време на детството, включително движение, хранене, дишане, реч и умствени способности.

Как действа Upstaza

Активното вещество в Upstaza, еладокаген ексуларвовек, е вид вирус, наречен адено-асоцииран вирус, който е модифициран и включва копие на *DDC* гена, който функционира правилно. Upstaza се прилага чрез инфузия (капкова) в област на мозъка, наречена путамен, където се образува AADC. Адено-асоциираният вирус позволява на *DDC* гена да премине в мозъчните клетки. По този начин, Upstaza позволява на клетките да произвеждат AADC, така че след това организмът да може да произвежда веществата, от които се нуждае нервната система.

Адено-асоциираният вирус, използван за доставяне на гена, не причинява заболяване при хората.

2. Какво трябва да знаете, преди Upstaza да бъде приложен на Вас или Вашето дете

На детето Ви няма да бъде приложен Upstaza:

- ако Вие или Вашето дете сте алергични към еладокаген ексуларвовек или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

- Леки или умерени неконтролируеми резки движения (наричани още дискинезия) или разстройства на съня (безсъние) могат да възникнат или да се влошат 1 месец след лечението с Upstaza и да продължат до няколко месеца след това. Лекарят Ви ще реши дали Вие или Вашето дете се нуждаете от лечение за тези ефекти.
- Лекарят ще наблюдава Вас или Вашето дете за усложнения от лечението с Upstaza, като изтичане на течността около мозъка, менингит или енцефалит.
- Няколко дни след операцията лекарят ще наблюдава Вас или Вашето дете за усложнения вследствие на операцията, на заболяването и на общата анестезия. Някои от симптомите на заболяването могат да се засилят през този период.
- Някои специфични симптоми на дефицит на AADC могат да продължат след лечението, примери за такива симптоми могат да включват влияние върху настроението, изпотяването и телесната температура.
- След лечението някакво количество лекарство може да навлезе в телесните Ви течности или тези на Вашето дете (напр. слъзи, кръв, носни секрети и гръбначно-мозъчна течност); това е известно като „разпространение“ (shedding). Вие или Вашето дете и болногледачът на детето Ви (особено при бременност, кърмене или потисната имунна система) трябва да носите ръкавици и да поставяте всички използвани превръзки и други отпадъчни материали със слъзи и секрети от носа в запечатани торбички, преди да ги изхвърлите. Трябва да спазвате тези предпазни мерки в продължение на 14 дни.
- Вие или Вашето дете не трябва да дарявате кръв, органи, тъкани и клетки за трансплантация след лечение с Upstaza. Това е така, защото Upstaza е продукт за генна терапия.

Деца и юноши

Upstaza **не** е проучван при деца под 18-месечна възраст. Наличният опит при деца над 12 години е ограничен.

Други лекарства и Upstaza

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Вашият лекар ще потвърди дали Вие или Вашето дете може да получите ваксинациите си както обикновено, или са необходими корекции в графика.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ефектите на това лекарство върху бременността и детето, което се очаква да се роди, не са известни.

Upstaza не е проучван при кърмещи жени.

Няма информация за ефекта на Upstaza върху мъжкия или женския фертилитет.

Upstaza съдържа натрий и калий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol калий (39 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа калий.

3. Как се прилага Upstaza на Вас или Вашето дете

- Upstaza ще се приложи на Вас или Вашето дете в операционна зала от неврохирурзи с опит в мозъчната хирургия.
- Upstaza се прилага под упойка. Неврохирургът ще говори с Вас за анестезията и начина на приложение.
- Преди да даде Upstaza, неврохирургът ще направи два малки отвора в черепа Ви или този на Вашето дете, по един от всяка страна.
- След това Upstaza ще се влива през тези отвори на четири места в мозъка Ви или този на Вашето дете, в област, наречена путамен.
- След инфузията двете дупки ще бъдат затворени и на Вас или детето Ви ще бъде направено сканиране на мозъка.
- Вие или Вашето дете ще трябва да останете в болницата или близо до нея за няколко дни, за да се наблюдава възстановяването и да се проверява за нежелани реакции от операцията или анестезията от неврохирурга на Вашето дете.
- Лекарят ще прегледа Вас или детето Ви в болницата два пъти, веднъж около 1 седмица след операцията и след това 3 седмици след операцията, за да продължи проследяването на възстановяването и да провери за нежелани реакции от операцията и лечението.

Ако на Вас или Вашето дете е приложена повече от необходимата доза Upstaza

Тъй като това лекарство се прилага на Вас или Вашето дете от лекар, малко вероятно е Вие или то да получите твърде много от него. Ако това се случи, Вашият лекар ще лекува симптомите, ако е необходимо.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При Upstaza могат да се появят следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Безсъние (проблеми със съня)
- Дискинезия (неконтролируеми резки движения)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Трудности при хранене
- Раздразнителност
- Увеличено слюноотделяне

При хирургичната операция за прилагане на Upstaza могат да се появят следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Ниско ниво на червените кръвни клетки (анемия)
- Изтичане на течността около мозъка (наречена гръбначно-мозъчна течност) (възможните симптоми включват главоболие, гадене и повръщане, болка във врата или скованост, промяна в слуха, чувство за дисбаланс, замаяност или световъртеж)

Следните нежелани реакции могат да се появят в рамките на следващите 2 седмици след операцията за прилагане на Upstaza, вследствие на анестезия или следоперативни ефекти:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Пневмония
- Ниско ниво на калий в кръвта
- Раздразнителност
- Хипотония (ниско кръвно налягане)
- Стомашно-чревно кървене, диария
- Рана от залежаване
- Треска
- Необичайни звуци при дишане

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Гастроентерит
- Дискинезия (неконтролируеми резки движения)
- Цианоза (синкаво оцветяване на кожата, причинено от липса на кислород в кръвта)
- Хиповолемичен шок (тежка загуба на кръв или телесни течности)
- Дихателна недостатъчност
- Язви в устата
- Обрив от пелени, обрив
- Хипотермия (ниска телесна температура)
- Вадене на зъб

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вие или Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете лекаря или медицинската сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Upstaza

Посочената по-долу информация е предназначена само за лекари

Upstaza ще се съхранява в болницата. Той трябва да се съхранява и транспортира замразен при $\leq -65^{\circ}\text{C}$. Размразява се преди употреба и след размразяване трябва да се използва в рамките на 6 часа. Не трябва да се замразява повторно.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до“.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Upstaza

- Активното вещество е еладокаген ексупарвовек. Всеки 0,5 ml разтвор съдържат $2,8 \times 10^{11}$ векторни геноми на еладокаген ексупарвовек.

Други съставки са калиев хлорид, натриев хлорид, калиев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, полоксамер 188, вода за инжекции (вж. точка 2 „Upstaza съдържа натрий и калий“).

Как изглежда Upstaza и какво съдържа опаковката

Upstaza е бистър до леко непрозрачен, безцветен до бледо белезникав инфузионен разтвор, доставян в прозрачен стъклен флакон.

Всяка картонена опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

PTC Therapeutics International Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Дъблин 2
Ирландия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**AT, BE, BG, CY, CZ, DK, DE, EE, EL, ES,
HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MT, NL, NO,
PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE**

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

FR

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

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за подготовка, приложение, мерки, които да бъдат предприети при случаен контакт и изхвърляне на Upstaza

Всеки флакон е само за еднократна употреба. Този лекарствен продукт трябва да се влива само с камерната канюла SmartFlow.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифициран вирус. При приготвянето, прилагането и изхвърлянето на еладакаген ексуларовек е необходимо да се носят лични предпазни средства (включващи престилка, предпазни очила, маска и ръкавици), когато се

работи с еладокаген експуарвовек и материали, които са били в контакт с разтвора (твърди и течни отпадъци).

Размразяване в болничната аптека

- Upstaza се доставя в аптеката замразен и трябва да се съхранява във външната картонена опаковка при $\leq -65^{\circ}\text{C}$ до приготвянето за употреба.
- С Upstaza трябва да се работи асептично при стерилни условия.
- Оставете замразения флакон с Upstaza да се размрази изправен на стайна температура, докато съдържанието се размрази напълно. Внимателно обърнете флакона приблизително 3 пъти; НЕ разклащайте.
- Проверете Upstaza след смесването. Ако се виждат частици, помътняване или промяна в цвета, не използвайте продукта.

Приготвяне преди приложение

- Прехвърлете флакона, спринцовката, иглата, капачката на спринцовката, стерилните сакове или стерилните опаковки, в съответствие с болничната процедура за прехвърляне и използване на напълнената спринцовка, в планираното хирургично отделение и етикетирайте в бокса за биологична безопасност (Biological Safety Cabinet, BSC). Носете стерилни ръкавици и други лични предпазни средства (включително престилка, предпазни очила и маска) съгласно обичайната процедура за работа в BSC.
- Отворете спринцовката от 1 ml или 5 ml [1 ml или 5 ml, полипропиленови спринцовки с бутало от еластомер без латекс, смазана със силиконово масло от медицински клас] и етикетирайте като спринцовка, напълнена с продукт, в съответствие с процедурата на аптеката и местните разпоредби.
- Прикрепете игла 18- или 19-G с филтър [игли 18-ти или 19-ти калибър, 1,5-инчова, от неръждаема стомана, с 5 μm филтър] към спринцовката.
- Изтеглете целия обем от флакона с Upstaza в спринцовката. Обърнете флакона и спринцовката и изтеглете частично или поставете иглата под ъгъл, както е необходимо, за да се постигне максимално разтваряне на продукта.
- Изтеглете въздух в спринцовката, така че иглата да се изпразни от продукта. Внимателно отстранете иглата от спринцовката от 1 ml или 5 ml, съдържаща Upstaza. Продушайте въздуха от спринцовката, докато въздушните мехурчета изчезнат, и след това я затворете с капачка на спринцовка.
- Увийте спринцовката в един стерилен найлонов плик (или няколко сака на базата на стандартната процедура на болницата) и поставете в подходящ вторичен контейнер (напр. твърд пластмасов охладител) за доставка в хирургичното отделение на стайна температура. Използването на спринцовката (т.е. свързване на спринцовката към помпата за спринцовката и стартиране на зареждането на канюлата) трябва да започне в рамките на 6 часа от началото на размразяването на продукта.

Приложение в хирургичния блок

- Свържете здраво спринцовката, съдържаща Upstaza, към камерната канюла SmartFlow.
- Поставете спринцовката Upstaza в инфузионна помпа за спринцовка, съвместима със спринцовка от 1 ml или 5 ml. Изпомпайте Upstaza с инфузионната помпа при 0,003 ml/min, докато първата капка от Upstaza стане видима от върха на иглата. Спрете и изчакайте, докато е готова за инфузия.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат при работа, изхвърляне или случаен контакт

- Трябва да се избягва случайно излагане на еладокаген експуарвовек, включително контакт с кожата, очите и лигавиците.
- В случай на излагане на кожата, засегнатата област трябва да бъде щателно почистена със сапун и вода в продължение на поне 5 минути. В случай на контакт с очите,

засегнатата област трябва да бъде щателно изплакната с вода в продължение на поне 5 минути.

- В случай на нараняване от убождане с иглата, засегнатата област трябва да се почисти старателно със сапун и вода и/или дезинфектант.
- Неизползваният еладокаген ексупарвовек или отпадъчният материал трябва да се изхвърлят в съответствие с местните насоки за фармацевтични отпадъци. Потенциалните разливи трябва да се подсушават с абсорбираща марля и да се дезинфекцират с разтвор на белина, следвано от алкохолни кърпички.
- След приложение, рискът от разпространение (shedding) се счита за нисък. Препоръчва се болногледачите и семействата на пациентите да бъдат посъветвани и да следват правилните предпазни мерки при работа с телесни течности и отпадъци от пациента в продължение на 14 дни след прилагането на еладокаген ексупарвовек (вж. точка 4.4 от КХП).

Дозировка

Лечението трябва да се прилага в център, специализиран в стереотактична неврохирургия, от квалифициран неврохирург при контролирани асептични условия.

Пациентите ще получат обща доза $1,8 \times 10^{11}$ vg, приложена като четири 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) инфузии (по две на путамен).

Дозировката е една и съща за цялата популация, обхваната от показанието.

Начин на приложение

Интрапутаминално приложение.

Приложението на Upstaza може да причини изтичане на гръбначно-мозъчна течност след операцията. Пациентите, подложени на лечение с Upstaza, трябва да бъдат внимателно наблюдавани след прилагането.

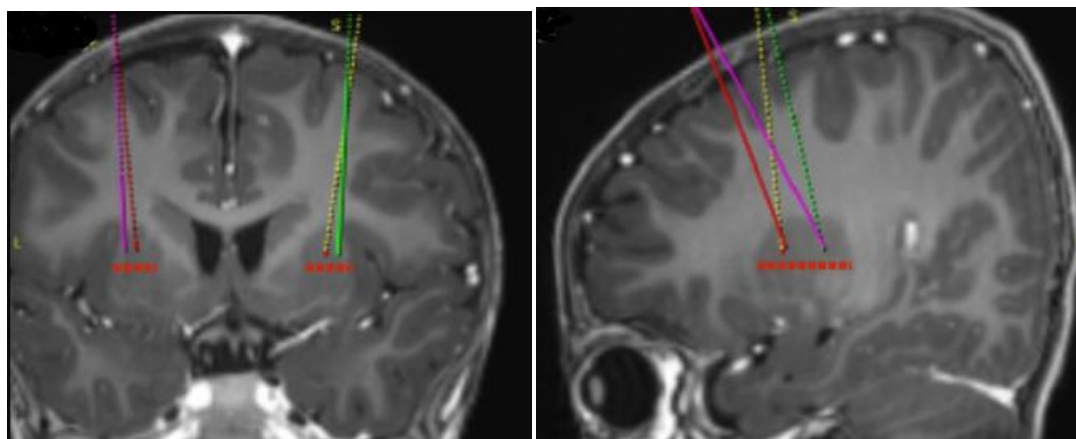
Неврохирургично приложение

Upstaza е флакон за еднократна употреба, прилаган чрез двустранна интрапутаминална инфузия в една хирургична сесия на две места на путамен. Четири отделни инфузии с равни обеми се извършват в десния преден путамен, десния заден путамен, левия преден путамен и левия заден путамен.

Следвайте стъпките по-долу, за да приложите Upstaza:

- Таргетните места на инфузия са определени според стандартната стереотактична неврохирургична практика. Upstaza се прилага като двустранна инфузия (по 2 инфузии на путамен) с интракраниална канюла. Крайните 4 цели за всяка траектория трябва да се определят като 2 mm дорзално до (над) предните и задните таргетни точки в средната хоризонтална равнина (Фигура 1).

Фигура 1 Четири таргетни точки за местата на инфузия



- След приключване на стереотактичната регистрация се отбелязва входната точка на черепа. Необходимо е да се извърши хирургичен достъп през черепната кост и дурата.
- Канюлата за инфузия се поставя в точката на обозначаване на путамена с помощта на стереотактични инструменти въз основа на планираните траектории. Трябва да се отбележи, че канюлата за инфузия се поставя и инфузията се извършва отделно за всеки путамен.
- Upstaza се влива със скорост от 0,003 ml/min във всяка от 2-те таргетни точки във всеки путамен; във всяко путаминално място се вливат по 0,08 ml Upstaza, което води до 4 инфузии с общ обем 0,320 ml (или $1,8 \times 10^{11}$ vg).
- Като се започне с първото таргетно място, канюлата се въвежда през отвор от борер в путамена и след това се изтегля бавно, като се разпределят 0,08 ml Upstaza по планираната траектория, за да се оптимизира разпределението през путамена.
- След първата инфузия канюлата се изтегля и след това се поставя отново в следващата целева точка, като се повтаря същата процедура за другите 3 таргетни точки (предна и задна на всеки путамен).
- След стандартните процедури за неврохирургично затваряне, на пациента се прави образна диагностика на мозъка (ядрено-магнитен резонанс [ЯМР] или компютърна томография[КТ]), за да се гарантира, че няма усложнения (т.е. кървене).
- Пациентът трябва да остане минимум за 48 часа след процедурата в близост до болницата, където е извършена процедурата. Пациентът може да се върне у дома след процедурата, въз основа на съветите на лекуващ лекар. Грижите след лечението трябва да се контролират от наблюдаващия неврохирург и наблюдаващия невролог. Пациентът трябва да има проследяване 7 дни след операцията, за да се гарантира, че не са се появили усложнения. Втората визита за проследяване трябва да се проведе 2 седмици по-късно (т.е. 3 седмици след операцията), за да се проследи възстановяването след операцията и появата на нежелани събития.
- На пациентите ще бъде предложено да бъдат включени в регистър, за да се оценят допълнително дългосрочната безопасност и ефективност на лечението при нормални условия на клиничната практика.