ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ γονιδιώματα φορέα (vg)/0,5 ml διάλυμα για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

2.1 Γενική περιγραφή

Το eladocagene exuparvovec είναι ένα γονιδιακό φαρμακευτικό προϊόν που εκφράζει το ένζυμο της ανθρώπινης αποκαρβοξυλάσης των αρωματικών L-αμινοξέων (hAADC).Πρόκειται για έναν μη αντιγραφόμενο ανασυνδυασμένο αδενο-σχετιζόμενο ιικό φορέα ορότυπου 2 (AAV2), ο οποίος περιέχει το cDNA του ανθρώπινου γονιδίου της ντόπα αποκαρβοξυλάσης (DDC) υπό τον έλεγχο του άμεσα πρώιμου υποκινητή του κυτταρομεγαλοϊού.

Το eladocagene exuparvovec παράγεται σε εμβρυϊκά νεφρικά κύτταρα ανθρώπου με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε φιαλίδιο μονήρους δόσης περιέχει $2,8 \times 10^{11}$ vg eladocagene exuparvovec σε εξαγώγιμο όγκο 0,5 ml διαλύματος. Κάθε ml διαλύματος περιέχει $5,6 \times 10^{11}$ vg eladocagene exuparvovec.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση.
Μετά την απόψυξη από την κατάψυξη, το διάλυμα για έγχυση είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς αδιαφανές, άχρωμο έως υπόλευκο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Upstaza ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 18 μηνών και άνω με κλινική, μοριακή και γενετικά επιβεβαιωμένη διάγνωση ανεπάρκειας της αποκαρβοξυλάσης των αρωματικών L-αμινοξέων (AADC) με σοβαρό φαινότυπο (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται σε κέντρο που ειδικεύεται στη στερεοτακτική νευροχειρουργική, από εξειδικευμένο νευροχειρουργό υπό ελεγχόμενες άσηπτες συνθήκες.

<u>Δοσολογία</u>

Οι ασθενείς θα λάβουν συνολική δόση $1,8 \times 10^{11}$ vg που χορηγείται ως τέσσερις εγχύσεις των 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (δύο ανά κέλυφος φακοειδούς πυρήνα).
Η δοσολογία είναι η ίδια για το σύνολο του πληθυσμού που καλύπτεται από την ένδειξη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του eladocagene exuparvovec σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 μηνών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.
Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του eladocageneexuparvovec σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1. Δεν θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης.

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του eladocagene exuparvovec σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν αξιολογηθεί.

Ανοσογονικότητα
Δεν υπάρχουν δεδομένα ασφάλειας ή αποτελεσματικότητας για ασθενείς των οποίων τα επίπεδα αντισωμάτων στον AAV2 πριν από τη θεραπεία ήταν > 1:50 (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Χρήση μέσα στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα.

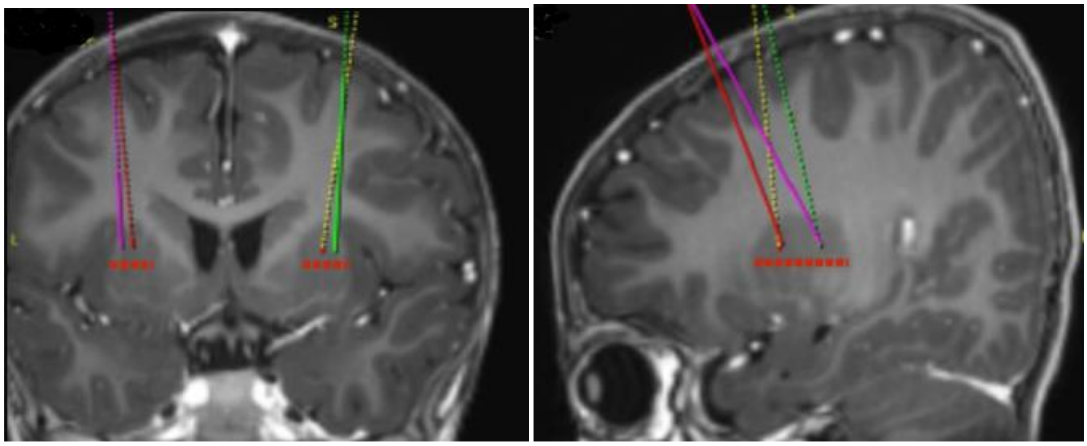
Προετοιμασία
Το Upstaza είναι ένα στείρο διάλυμα για έγχυση που απαιτεί απόψυξη και προετοιμασία από το φαρμακείο του νοσοκομείου πριν από τη χορήγηση.

Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία, τη χορήγηση, τα μέτρα που θα πρέπει να ληφθούν σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης και την απόρριψη του Upstaza, βλ. παράγραφο 6.6.

Νευροχειρουργική χορήγηση
Το Upstaza είναι ένα φιαλίδιο μίας χρήσης που χορηγείται με αμφοτερόπλευρη έγχυση μέσα στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα σε μία χειρουργική συνεδρία σε δύο θέσεις ανά κέλυφος. Τέσσερις ξεχωριστές εγχύσεις ίσου όγκου πραγματοποιούνται στο δεξιό πρόσθιο, στο δεξιό οπίσθιο, στο αριστερό πρόσθιο και στο αριστερό οπίσθιο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα.
Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία της έγχυσης του Upstaza στην αίθουσα χειρουργείου, βλ. παράγραφο 6.6.

Οι θέσεις-στόχοι της έγχυσης ορίζονται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική της στερεοτακτικής νευροχειρουργικής. Το Upstaza χορηγείται ως αμφοτερόπλευρη έγχυση (2 εγχύσεις ανά κέλυφος φακοειδούς πυρήνα) με ενδοκρανιακό σωληνίσκο. Οι 4 τελικοί στόχοι για κάθε τροχιά πρέπει να ορίζονται ως 2 mm ραχιαία (πάνω) ως προς τα πρόσθια και οπίσθια σημεία-στόχους στο μέσο οριζόντιο επίπεδο (Εικόνα 1).

Εικόνα 1 Τέσσερα σημεία-στόχοι για τις θέσεις έγχυσης



- Αφού ολοκληρωθεί η στερεοτακτική ευθυγράμμιση, πρέπει να επισημανθεί το σημείο εισόδου στο κρανίο. Η χειρουργική προσπέλαση πρέπει να πραγματοποιείται μέσω του κρανιακού οστού και της σκληράς μήνιγγας.

- Ο σωληνίσκος έγχυσης τοποθετείται στο σημείο προσδιορισμού στο κέλυφος φακοειδούς πυρήνα με χρήση στερεοτακτικών εργαλείων βάσει των τροχιών που έχουν σχεδιαστεί. Επισημαίνεται ότι η τοποθέτηση του σωληνίσκου έγχυσης και η έγχυση πραγματοποιούνται ξεχωριστά για κάθε κέλυφος φακοειδούς πυρήνα.

- Η έγχυση του Upstaza πραγματοποιείται με ρυθμό 0,003 ml/min σε καθένα από τα 2 σημεία-στόχους σε κάθε κέλυφος φακοειδούς πυρήνα. Ποσότητα 0,08 ml Upstaza εγχέεται ανά θέση κελύφους φακοειδούς πυρήνα, με αποτέλεσμα να πραγματοποιούνται 4 εγχύσεις συνολικού όγκου 0,320 ml (ή $1,8 \times 10^{11}$ vg).

- Ξεκινώντας από την πρώτη θέση-στόχο, ο σωληνίσκος εισάγεται μέσω μιας οπής κρανιοανάτρησης στο κέλυφος φακοειδούς πυρήνα και κατόπιν αποσύρεται αργά, κατανέμοντας την ποσότητα των 0,08 ml του Upstaza κατά μήκος της τροχιάς που έχει σχεδιαστεί με στόχο τη βελτιστοποίηση της κατανομής σε ολόκληρο το κέλυφος φακοειδούς πυρήνα.

- Μετά την πρώτη έγχυση, ο σωληνίσκος αποσύρεται και στη συνέχεια επανεισάγεται στο επόμενο σημείο-στόχο, με επανάληψη της ίδιας διαδικασίας για τα άλλα 3 σημεία-στόχους (πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα κάθε κελύφους φακοειδούς πυρήνα).

- Μετά τις συνήθεις διαδικασίες νευροχειρουργικής σύγκλεισης, ο ασθενής υποβάλλεται σε μετεγχειρητική απεικόνιση του εγκεφάλου (μαγνητική τομογραφία [MRI] ή αξονική τομογραφία [CT]) προκειμένου να διασφαλιστεί η απουσία επιπλοκών (δηλ. αιμορραγία).

- Ο ασθενής πρέπει να παραμείνει κοντά στο νοσοκομείο όπου πραγματοποιήθηκε η επέμβαση για τουλάχιστον 48 ώρες μετά την επέμβαση. Ο ασθενής μπορεί να επιστρέψει στο σπίτι του μετά την επέμβαση σύμφωνα με τις συμβουλές του θεράποντος ιατρού. Τη διαχείριση της φροντίδας μετά τη θεραπεία πρέπει να αναλαμβάνει ο νευροχειρουργός και ο παραπέμπων νευρολόγος. Ο ασθενής θα πρέπει να προσέλθει στην επίσκεψη παρακολούθησης 7 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση προκειμένου να διασφαλιστεί ότι δεν έχουν εμφανιστεί επιπλοκές. Η δεύτερη επίσκεψη παρακολούθησης θα πρέπει να πραγματοποιηθεί 2 εβδομάδες αργότερα (δηλ. 3 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση) για την παρακολούθηση της μετεγχειρητικής ανάρρωσης και της εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων.

- Θα προταθεί στους ασθενείς να ενταχθούν σε ένα μητρώο για την περαιτέρω αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της θεραπείας υπό κανονικές συνθήκες κλινικής πρακτικής.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για την προετοιμασία και την έγχυση του Upstaza πρέπει πάντα να χρησιμοποιούνται κατάλληλες άσηπτες τεχνικές.

Παρακολούθηση

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε γονιδιακή θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σχετιζόμενες με τη διαδικασία επιπλοκές, επιπλοκές που σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο τους, και κινδύνους που σχετίζονται με τη γενική αναισθησία κατά τη διάρκεια της περιεγχειρητικής περιόδου. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν παροξύνσεις των συμπτωμάτων της υποκείμενης ανεπάρκειας AADC ως αποτέλεσμα της χειρουργικής επέμβασης και της αναισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Τα αυτόνομα και τα σεροτονινεργικά συμπτώματα της AADC μπορεί να επιμείνουν μετά από τη θεραπεία με το eladocageneexuparvovec.

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Ανοσογονικότητα

Δεν υπάρχει εμπειρία με το eladocagene exuparvovec σε ασθενείς με επίπεδα αντισωμάτων αντι-AAV2 > 1:50 πριν από τη θεραπεία.

Διαρροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού

Διαρροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) συμβαίνει όταν υπάρχει ρήξη ή οπή στις μήνιγγες που περιβάλλουν τον εγκέφαλο ή τον νωτιαίο μυελό, με αποτέλεσμα τη διαφυγή του ΕΝΥ. Το Upstaza χορηγείται με αμφοτερόπλευρη έγχυση μέσα στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα με χρήση οπών κρανιοανάτρησης, συνεπώς, είναι πιθανή η διαρροή ΕΝΥ μετεγχειρητικά. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με eladocagene exuparvovec πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά μετά τη χορήγηση για διαρροή ΕΝΥ, ιδιαίτερα όσον αφορά τον κίνδυνο μηνιγγίτιδας και εγκεφαλίτιδας.

Δυσκινησία

Οι ασθενείς με ανεπάρκεια AADC ενδέχεται να έχουν αυξημένη ευαισθησία στην ντοπαμίνη λόγω της χρόνιας ανεπάρκειας ντοπαμίνης. Έχει αναφερθεί δυσκινησία σε 26/30 ασθενείς μετά τη θεραπεία με το eladocagene exuparvovec, (βλ. παράγραφο 4.8). Η εμφάνιση της δυσκινησίας οφείλεται στην ευαισθησία στην ντοπαμίνη και ξεκινά κατά κανόνα 1 μήνα μετά τη χορήγηση της γονιδιακής θεραπείας και μειώνεται σταδιακά κατά τη διάρκεια αρκετών μηνών. Τα συμβάντα δυσκινησίας αντιμετωπίστηκαν με τη συνήθη ιατρική φροντίδα, όπως αντιντοπαμινεργική θεραπεία (π.χ. ρισπεριδόνη) (βλ. παράγραφο 5.1).

Κίνδυνος απέκκρισης ιού

Ο κίνδυνος απέκκρισης θεωρείται χαμηλός λόγω της πολύ περιορισμένης συστηματικής κατανομής του eladocagene exuparvovec (βλ. παράγραφο 5.2). Ως προληπτικό μέτρο, στους ασθενείς/φροντιστές θα πρέπει να δίνονται συμβουλές για κατάλληλο χειρισμό των υπολειμμάτων που προέρχονται από επιδέσμους ή/και τυχόν εκκρίσεις (δάκρυα, αίμα, ρινικές εκκρίσεις και ΕΝΥ), ο οποίος μπορεί να περιλαμβάνει την αποθήκευση των υπολειμμάτων σε σφραγισμένους σάκους πριν από την απόρριψη και τη χρήση γαντιών από τους ασθενείς/φροντιστές για την αλλαγή των επιδέσμων και την απόρριψη των υπολειμμάτων. Αυτές οι προφυλάξεις κατά τον χειρισμό πρέπει να ακολουθούνται για 14 ημέρες μετά τη χορήγηση του eladocagene exuparvovec. Συνιστάται οι ασθενείς/φροντιστές να φορούν γάντια για τις αλλαγές των επιδέσμων και την απόρριψη των υπολειμμάτων, ειδικά σε περίπτωση κύησης, θηλασμού ή ανοσοανεπάρκειας των φροντιστών.

Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Upstaza δεν πρέπει να κάνουν δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων για μεταμόσχευση.

Περιεκτικότητα σε νάτριο και κάλιο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (39 mg) ανά δόση, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο κάλιο».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Δεν αναμένεται αλληλεπίδραση λόγω της πολύ περιορισμένης συστηματικής κατανομής του eladocagene exuparvovec.

Εμβολιασμοί

Δεν έχει αναφερθεί αλληλεπίδραση μεταξύ γενικών εμβολιασμών και χορήγησης γονιδιακής θεραπείας. Ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να καθορίσει εάν απαιτούνται προσαρμογές στο πρόγραμμα εμβολιασμών του ασθενούς.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Με βάση την έλλειψη συστηματικής έκθεσης και την αμελητέα βιοκατανομή στις γονάδες, ο κίνδυνος μετάδοσης βλαστικής γραμμής είναι χαμηλός.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του eladocagene exuparvovec σε έγκυο γυναίκα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με το eladocagene exuparvovec (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το eladocagene exuparvovec απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.
Το eladocagene exuparvovec δεν απορροφάται συστηματικά μετά τη χορήγηση μέσα στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα και δεν αναμένεται επίδραση στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά ή μη κλινικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση του eladocagene exuparvovec στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πληροφορίες ασφάλειας παρατηρήθηκαν σε 3 κλινικές μελέτες ανοικτής επισήμανσης στο πλαίσιο των οποίων χορηγήθηκε eladocagene exuparvovec σε 30 ασθενείς με ανεπάρκεια AADC ηλικίας 19 μηνών έως 8,5 ετών κατά τον χρόνο της δοσολόγησης. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για διάμεση διάρκεια 59,3 μηνών (ελάχιστη 11,8 μήνες έως μέγιστη 5,7 έτη). Είκοσι έξι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στις κλινικές μελέτες εντάχθηκαν σε μια μακροπρόθεσμη μελέτη παρακολούθησης. Η διάρκεια της παρακολούθησης από τη στιγμή της γονιδιακής θεραπείας κυμάνθηκε από 27,2 έως 126,5 μήνες (περίπου 2 έως 10,5 έτη).
Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η δυσκινησία. Αναφέρθηκε σε 26 (86,7%) ασθενείς και ήταν διαδεδομένη κατά τους 2 πρώτους μήνες μετά τη θεραπεία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται στον Πίνακα 1. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης συνθήκης: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν σε ≥2 ασθενείς σε 3 κλινικές μελέτες ανοικτής επισήμανσης (n = 30)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Διαταραχές σίτισης
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αρχική αϋπνία	Ευερεθιστότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Δυσκινησία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Υπερέκκριση σιελογόνων

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη νευροχειρουργική επέμβαση που παρουσιάστηκαν σε ≥2 ασθενείς σε 3 κλινικές μελέτες ανοιχτής επισήμανσης(n = 30)

Κατηγορία ανεπιθύμητων ενεργειών	Πολύ συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Διαρροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού[α]

[α] Μπορεί να περιλαμβάνει ψευδομηνιγγοκήλη

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αναισθησία και μετεγχειρητικά που παρουσιάστηκαν σε ≥2 ασθενείς σε διάστημα ≤2 εβδομάδων μετά τη χορήγηση, σε 3 κλινικές μελέτες ανοιχτής επισήμανσης (n = 30)

Κατηγορία ανεπιθύμητης ενέργειας	Πολύ συχνή	Συχνή
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία	Γαστρεντερίτιδα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Ευερεθιστότητα	

Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Δυσκινησία
Καρδιακές διαταραχές		Κυάνωση
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Υπογκαιμική καταπληξία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Αναπνευστική ανεπάρκεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Αιμορραγία ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, Διάρροια	Εξέλκωση του στόματος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Έλκος από κατάκλιση	Δερματίτιδα εκ σπαργάνων, εξάνθημα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία Μη φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα	Υποθερμία
Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί		Εξαγωγή οδόντος

Περιγραφήεπιλεγμένωνανεπιθύμητωνενεργειών

Δυσκινησία
Συμβάντα δυσκινησίας αναφέρθηκαν σε 26 (86,7%) ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).
Από τα 37 συμβάντα δυσκινησίας, τα 35 ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και τα 2 ήταν σοβαρά. Η πλειονότητα των συμβάντων υποχώρησαν σε περίπου 2 μήνες και το σύνολο των συμβάντων υποχώρησαν εντός 7 μηνών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Ο μέσος χρόνος έως την εμφάνιση συμβάντων δυσκινησίας ήταν 25 ημέρες μετά τη λήψη της γονιδιακής θεραπείας. Τα συμβάντα δυσκινησίας αντιμετωπίστηκαν με τη συνήθη ιατρική φροντίδα, όπως η αντιντοπαμινεργική θεραπεία.

Ανοσογονικότητα
Σε ασθενείς με τίτλους των αντισωμάτων αντι-AAV2 <1:1.200 επιτράπηκε η συμμετοχή στις κλινικές μελέτες. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς που έλαβαν eladocagene exuparvovec είχαν τίτλους αντι-AAV2 σε αναλογία 1:50 ή χαμηλότερη πριν από τη θεραπεία. Μετά τη θεραπεία, οι περισσότεροι ασθενείς (n = 18) ήταν θετικοί για αντισώματα αντι-AAV2 τουλάχιστον μία φορά εντός των πρώτων 12 μηνών. Σε γενικές γραμμές, τα επίπεδα αντισωμάτων σταθεροποιήθηκαν ή μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου. Δεν υπήρξε συγκεκριμένο πρόγραμμα παρακολούθησης για την καταγραφή των πιθανών αντιδράσεων ανοσογονικότητας σε οποιαδήποτε από τις κλινικές μελέτες, αλλά η παρουσία αντισωμάτων αντι-AAV2 στις κλινικές μελέτες δεν αναφέρθηκε ότι συσχετίστηκε με αύξηση της βαρύτητας και του αριθμού των ανεπιθύμητων ενεργειών ή με μείωση της αποτελεσματικότητας.
Δεν υπάρχει εμπειρία με το eladocagene exuparvovec σε ασθενείς με επίπεδα αντισωμάτων αντι-AAV2 > 1:50 πριν από τη θεραπεία.
Δεν μετρήθηκαν η ανοσολογική απόκριση στο διαγονίδιο και η κυτταρική ανοσολογική απόκριση.

Διαρροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού
Τρεις ασθενείς που έλαβαν eladocagene exuparvovec σε κλινικές μελέτες παρουσίασαν διαρροή ΕΝΥ. Ένας ασθενής ανέφερε δύο ξεχωριστά συμβάντα ως σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που ενδεχομένως σχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση, ενώ όλα τα άλλα συμβάντα ήταν μη σοβαρά.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Ο κίνδυνος υπερδοσολογίας είναι απίθανος λόγω της ελεγχόμενης και νευροχειρουργικής χορήγησης. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία του eladocagene exuparvovec. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας συνιστάται η χορήγηση συμπτωματικής και υποστηρικτικής θεραπείας, όπως κρίνεται απαραίτητο από τον θεράποντα ιατρό. Συνιστάται στενή κλινική παρατήρηση και παρακολούθηση των εργαστηριακών παραμέτρων (συμπεριλαμβανομένων της γενικής εξέτασης αίματος με διαφορική μέτρηση και του πλήρους μεταβολικού προφίλ) για συστηματική ανοσολογική απόκριση. Για οδηγίες σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης, βλ. παράγραφο 6.6.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα της πεπτικής οδού και του μεταβολισμού, ένζυμα;Κωδικός ATC: A16AB26

Μηχανισμός δράσης

Η ανεπάρκεια AADC είναι ένα εκ γενετής σφάλμα στη βιοσύνθεση των νευροδιαβιβαστών με αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα στο γονίδιο της ντόπα αποκαρβοξυλάσης (*DDC*). Το γονίδιο *DDC* κωδικοποιεί το ένζυμο της AADC, το οποίο μετατρέπει την L-3,4-διϋδροξυφαινυλαλανίνη (L-DOPA) σε ντοπαμίνη. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο *DDC* προκαλούν μείωση ή απουσία ενζυμικής δραστηριότητας της AADC, με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων ντοπαμίνης και τη μη επίτευξη των αναπτυξιακών οροσήμων από τους περισσότερους ασθενείς με ανεπάρκεια AADC.

Το eladocagene exuparvovec είναι μια γονιδιακή θεραπεία που βασίζεται σε ανασυνδυασμένο φορέα AAV2 που περιέχει το ανθρώπινο cDNA για το γονίδιο *DDC*. Μετά την έγχυση στο κέλυφος φακοειδούς πυρήνα, το προϊόν έχει ως αποτέλεσμα την έκφραση του ενζύμου AADC και την επακόλουθη παραγωγή ντοπαμίνης και, κατά συνέπεια, την εμφάνιση κινητικής λειτουργίας σε ασθενείς με ανεπάρκεια AADC που λαμβάνουν θεραπεία.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Πρόσληψη L-6-[^{18}F] φθορο-3, 4-διϋδροξυφαινυλαλανίνης (^{18}F-DOPA) στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)
Η μέτρηση της πρόσληψης της ^{18}F-DOPA στο κέλυφος φακοειδούς πυρήνα μέσω τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) μετά από τη θεραπεία αποτελεί αντικειμενική μέτρηση της de novo παραγωγής ντοπαμίνης στον εγκέφαλο και αξιολογεί την επιτυχία και τη σταθερότητα της μεταγωγής του γονιδίου της *DDC* με την πάροδο του χρόνου. Οι περισσότεροι ασθενείς κατέδειξαν μικρές, διατηρούμενες αυξήσεις στην ειδική για την PET πρόσληψη. Η αύξηση ήταν εμφανής ήδη από τους 6 μήνες, αυξήθηκε περαιτέρω σε διάστημα 12 μηνών μετά τη θεραπεία και διατηρήθηκε για τουλάχιστον 5 έτη.

Πίνακας 4 Ποσοστό μεταβολής από την έναρξη όσον αφορά την πρόσληψη της ^{18}F-DOPA μετά από τη θεραπεία με eladocagene exuparvovec (Μελέτες AADC-010 και AADC-011)

Χρονικό σημείο	**Μήνας 12 (n=19)**	**Μήνας 24 (n=17)**	**Μήνας 60 (n=11)**
Ειδική για την PET πρόσληψη **% μεταβολής από την έναρξη**	220,3	261,39	287,88

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της γονιδιακής θεραπείας με Upstaza αξιολογήθηκε σε 2 κλινικές μελέτες (AADC-010, AADC-011). Σε αυτές τις 2 μελέτες συμμετείχαν συνολικά 22 ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια AADC, η διάγνωση της οποίας πραγματοποιήθηκε μέσω μειωμένου ομοβανιλλικού οξέος και 5-υδροξυ-ινδολο-οξικού οξέος και αυξημένων επιπέδων L-DOPA στο ΕΝΥ, παρουσίας μετάλλαξης του γονιδίου *DDC* και στα δύο αλληλόμορφα και παρουσίας κλινικών συμπτωμάτων ανεπάρκειας AADC (όπως αναπτυξιακή υστέρηση, υποτονία, δυστονία και οφθαλμοστροφική κρίση [OGC]). Αυτοί οι ασθενείς δεν είχαν πετύχει αναπτυξιακά κινητικά ορόσημα κατά την έναρξη, όπως είναι η ικανότητα να κάθονται, να στέκονται ή να βαδίζουν, τα οποία είναι συμβατά με σοβαρό φαινότυπο. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με συνολική δόση $1,8 \times 10^{11}$ vg (N = 23) ή $2,4 \times 10^{11}$ vg (N = 9) κατά τη διάρκεια μόνο μίας χειρουργικής συνεδρίας. Τα αποτελέσματα για τις παραμέτρους αποτελεσματικότητας και ασφάλειας ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 δόσεων.
Δεδομένα πέραν των χρονικών σημείων του Μήνα 60 και του Μήνα 12 στη Μελέτη AADC-010 και τη Μελέτη AADC-011, αντίστοιχα, συλλέχθηκαν στη μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης AADC-1602, όπως αναφέρεται παρακάτω, με ημερομηνία αποκοπής των δεδομένων την 16η Ιουνίου 2023. Η μελέτη AADC-CU/1601 διεξήχθη με θεραπεία από παλαιότερη διαδικασία παρασκευής. Η συγκεκριμένη μελέτη ενέταξε 8 άτομα και επέδειξε παρόμοια αποτελέσματα με οφέλη που διατηρήθηκαν έως και 126,5 μήνες.

Κινητική λειτουργία
Η επίτευξη κινητικών οροσήμων υπολογίστηκε με την κλίμακα κινητικής αξιολόγησης Peabody, έκδοση 2 (PDMS-2). Η PDMS-2 αποτελεί αξιολόγηση της κινητικής ανάπτυξης του παιδιού έως την αναπτυξιακή ηλικία των 5 ετών, και αξιολογεί τόσο τις αδρές όσο και τις λεπτές κινητικές δεξιότητες με στοιχεία που αποτυπώνουν συγκεκριμένα την επίτευξη των κινητικών οροσήμων. Τα στοιχεία κινητικών δεξιοτήτων της PDMS-2 επιλέχθηκαν για να προσδιοριστεί ο αριθμός των ασθενών που πέτυχαν τουλάχιστον τα ακόλουθα κινητικά ορόσημα (Επίτευξη της ικανότητας - βαθμολογία 2): 1) πλήρης έλεγχος κεφαλής (καθιστή θέση υποστηριζόμενο στα ισχία και κρατώντας την κεφαλή του ευθυγραμμισμένη, ενώ περιστρέφει την κεφαλή του για να ακολουθήσει ένα παιχνίδι για 8 δευτερόλεπτα), 2) καθιστή θέση χωρίς υποβοήθηση (καθιστή θέση χωρίς υποβοήθηση και διατήρηση της ισορροπίας ενώ βρίσκεται σε καθιστή θέση για 60 δευτερόλεπτα), 3) όρθια θέση με υποστήριξη (κάνει τουλάχιστον 4 εναλλασσόμενα βήματα, είτε στη θέση του είτε με κίνηση προς τα εμπρός, με τα χέρια του αξιολογητή γύρω από τον κορμό του παιδιού) και 4) βάδιση με υποβοήθηση (βαδίζει τουλάχιστον 2,5 μέτρα (8 πόδια) με εναλλασσόμενα βήματα, με τον αξιολογητή δίπλα στον ασθενή ο οποίος κρατά μόνο το ένα χέρι του παιδιού).

Ο Πίνακας 5 συνοψίζει την πρωτογενή ανάλυση, η οποία αξιολόγησε τον αριθμό των ασθενών που επέδειξαν την απόκτηση των βασικών κινητικών ορόσημων (Επίτευξη), στους 24 μήνες, 60 μήνες και 96 μήνες μετά τη γονιδιακή θεραπεία.

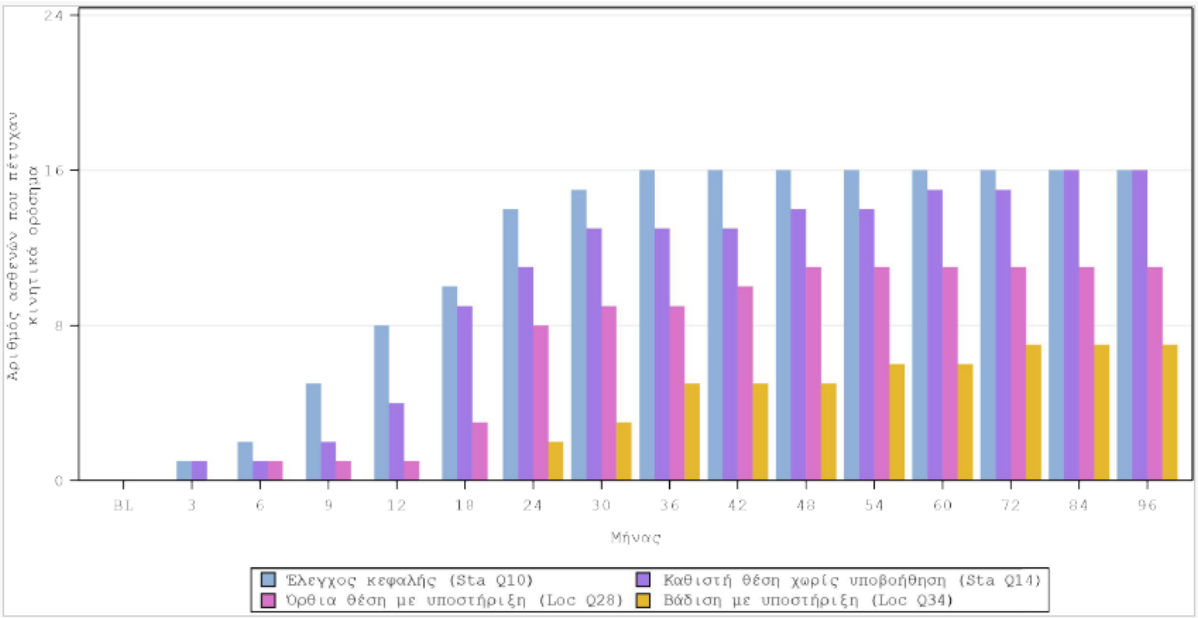
Η θεραπεία με eladocagene exuparvovec επέδειξε απόκτηση κινητικών οροσήμων, η οποία παρατηρήθηκε ήδη από τους 3 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Η απόκτηση βασικών κινητικών οροσήμων συνεχίστηκε ή διατηρήθηκε πέραν των 24 μηνών και έως τους 96 μήνες, που αντιστοιχεί σε 8 έτη παρακολούθησης (Εικόνα 2).

Πίνακας 5 Αθροιστικός αριθμός ασθενών που πέτυχαν τα κινητικά ορόσημα κατά PDMS-2 (Επίτευξη) τον μήνα 24, τον μήνα 60 και τον μήνα 96 (μελέτες AADC-010, AADC 011 και AADC-1602, N=22)

	Αριθμός ασθενών (%)		
Κινητικό ορόσημο/ Μήνας	**Μήνας 24**	**Μήνας 60**	**Μήνας 96**
Πλήρης έλεγχος κεφαλής	14 (64)	16 (73)	16 (73)
Καθιστή θέση χωρίς υποβοήθηση	11 (50)	15 (68)	16 (73)
Όρθια θέση με υποστήριξη	8 (36)	11 (50)	11 (50)

Βάδιση με υποβοήθηση	2 (9)	6 (27)	7 (32)

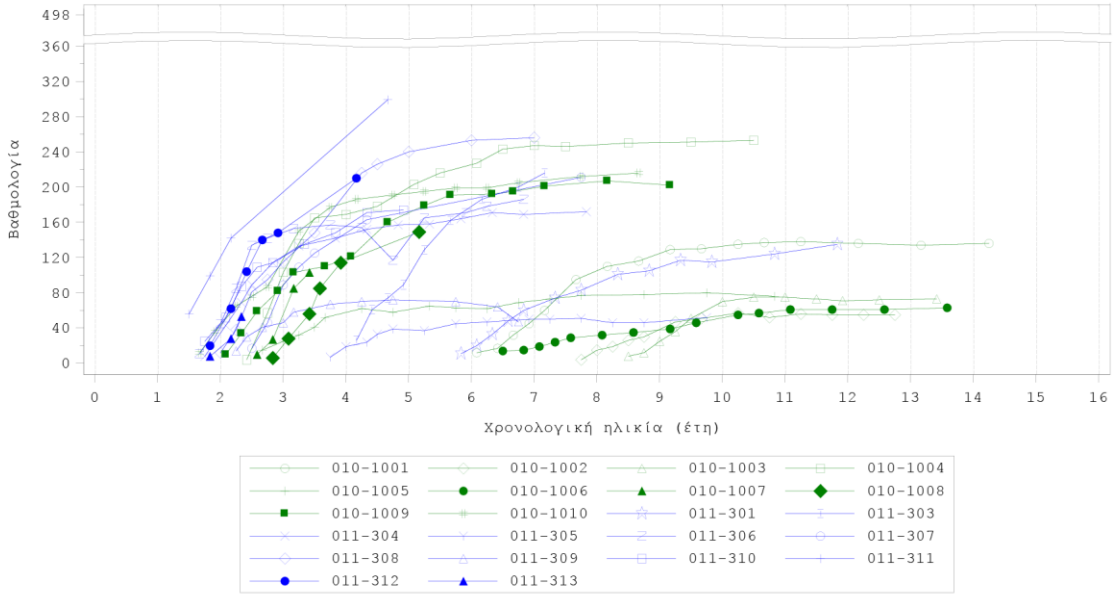
Εικόνα 2 Αθροιστικός αριθμός ασθενών που παρουσίασαν κινητικό ορόσημο (επίτευξη ικανότητας) μέχρι τον μήνα 96 (μελέτες AADC-010, AADC-011 και AADC-1602)



Συνολική βαθμολογία PDMS-2

Η συνολική βαθμολογία PDMS-2 μετρήθηκε ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο σε όλες τις κλινικές μελέτες. Οι μέγιστες βαθμολογίες PDMS-2 είναι 450-482, ανάλογα με την ηλικία (<12 μηνών ή >12 μηνών). Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με eladocagene exuparvovec επέδειξαν αυξήσεις από την έναρξη στις μέσες συνολικές βαθμολογίες PDMS-2 με την πάροδο του χρόνου, με παρατηρούμενο όφελος σε κάποιον βαθμό ήδη από τους 3 μήνες (Εικόνα 3). Στο χρονικό σημείο των 24 μηνών, η μέση τιμή μεταβολής ελαχίστων τετραγώνων (LS) από την έναρξη στη συνολική βαθμολογία PDMS-2 ήταν 111,2 βαθμοί. Βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας PDMS-2 από την έναρξη καταγράφηκε ήδη στους 12 μήνες μετά τη θεραπεία (77,6 βαθμοί) και διατηρήθηκε έως τους 60 μήνες (139,0 βαθμοί) και τους 96 μήνες (141,6). Οι ασθενείς που λαμβάνουν eladocagene exuparvovec σε μικρότερη ηλικία επιδεικνύουν ταχύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία και φαίνεται να επιτυγχάνουν υψηλότερο τελικό επίπεδο.

Εικόνα 3 Συνολικές βαθμολογίες PDMS-2 ανά επίσκεψη – έως τον Μήνα 96 (Μελέτες AADC- 010, AADC-011 και AADC-1602, N=22)



Τα παρακάτω δεδομένα συλλέχθηκαν ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στις κλινικές μελέτες.

Γνωστικές και επικοινωνιακές δεξιότητες
Η Bayley-III, μια τυποποιημένη αξιολόγηση της γνωστικής, γλωσσικής και κινητικής ανάπτυξης για βρέφη και νήπια (1-42 μηνών), χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες AADC-010 και AADC-011 για την αξιολόγηση της γνωστικής και γλωσσικής ανάπτυξης. Η υποκλίμακα της γλώσσας αποτελείται από τη δεκτική και την εκφραστική επικοινωνία.

Με την πάροδο του χρόνου, όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν σταδιακές και διατηρούμενες αυξήσεις στη μέση γνωστική και τη συνολική γλωσσική βαθμολογία, οι οποίες προκύπτουν από τη συνδυασμένη βαθμολογία των βαθμολογιών δεκτικής και εκφραστικής επικοινωνίας. Η μέση ανεπεξέργαστη συνολική βαθμολογία για την υποκλίμακα της γνωστικής λειτουργίας κατά την έναρξη ήταν 12,41 (N=22). Η μέση μεταβολή LS από την έναρξη για τη βαθμολογία γνωστικής λειτουργίας παρουσίασε αύξηση 12,3 τον μήνα 12, 16,4 τον μήνα 24 και 23,6 τον μήνα 60. Η μέση ανεπεξέργαστη συνολική βαθμολογία για την υποκλίμακα της γλώσσας κατά την έναρξη ήταν 18,09 (N=22). Η μέση μεταβολή LS από την έναρξη για τη συνολική βαθμολογία γλωσσικής λειτουργίας παρουσίασε αύξηση 7,6 τον μήνα 12, 10,1 τον μήνα 24 και 14,9 τον μήνα 60.

Σωματικό βάρος
Δεκαοκτώ από τα 19 άτομα (95%) διατήρησαν (47%, 9 άτομα) ή αύξησαν (47%, 9 άτομα) το σωματικό τους βάρους σε διάστημα 12 μηνών σύμφωνα με την ειδική για το φύλο και την ηλικία καμπύλη ανάπτυξης.

Υποτονία, δυστονία άκρων, προκαλούμενη από ερεθίσματα δυστονία
Μετά τη γονιδιακή θεραπεία, το ποσοστό των ασθενών με συμπτώματα υποτονίας μειώθηκε από 55,0% στην έναρξη (N = 22) σε 23,5% στον μήνα 12 (N = 17). Κανένα άτομο δεν εμφάνισε δυστονία άκρων 12 μήνες μετά από τη θεραπεία, συγκριτικά με το 40,0% των ατόμων στην έναρξη (N = 22).

Επεισόδια OGC
Μετά τη γονιδιακή θεραπεία, η διάρκεια των επεισοδίων OGC μειώθηκε και διατηρήθηκε με την πάροδο του χρόνου και έως 12 μήνες μετά τη θεραπεία. Ο μέσος χρόνος σε OGC ήταν 11,90 ώρες/εβδομάδα στην έναρξη (N=21). Αυτός ο χρόνος μειώθηκε μετά από τη θεραπεία κατά 1,39 ώρες ανά εβδομάδα έως τον μήνα 3 (N = 19) και κατά 4,82 ώρες ανά εβδομάδα έως τον μήνα 12 (N=6).

Το μέγεθος της επίδρασης του eladocagene exuparvovec στα αυτόνομα συμπτώματα της ανεπάρκειας AADC δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά.

Εξαιρετικές περιστάσεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες φαρμακοκινητικής με το eladocagene exuparvovec. Η έγχυση του eladocagene exuparvovec πραγματοποιείται απευθείας στον εγκέφαλο και δεν έχει φανεί ότι κατανέμεται εκτός του ΚΝΣ.

Κατανομή

Η βιοκατανομή του ιικού φορέα AAV2-hAADC στο αίμα και στα ούρα μετρήθηκε στους ασθενείς με χρήση επικυρωμένης δοκιμασίας ποσοτικής αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο. Σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με eladocagene exuparvovec, ανιχνεύθηκαν πολύ χαμηλά επίπεδα στα ούρα, πολύ χαμηλότερα από τις συγκεντρώσεις της θεραπείας, τον μήνα 6.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση των επιδράσεων του eladocogene exuparvovec στην καρκινογένεση, τη μεταλλαξιογένεση ή την εξασθένιση της γονιμότητας. Σε μελέτες σε ζώα, δεν παρατηρήθηκαν τοξικολογικές επιδράσεις στα αρσενικά ή στα θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα.

Δεν παρουσιάστηκε τοξικότητα σε αρουραίους έως 6 μήνες μετά την αμφοτερόπλευρη έγχυση στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα σε δόσεις 21 φορές υψηλότερες από την ανθρώπινη θεραπευτική δόση επί τη βάσει ενός vg ανά μονάδα βάρους εγκεφάλου (g).

Μελέτες σε αρουραίους δεν έδειξαν απέκκριση ιού στο αίμα ή σε συστημικούς ιστούς εκτός του διαμερίσματος του ΚΝΣ, με εξαίρεση το ΕΝΥ την ημέρα 7, όπου η εξέταση ήταν θετική (αντίγραφα/μg DNA) στη διάρκειας 6 μηνών τοξικολογική μελέτη. Κατά την εξέταση σε επακόλουθα χρονικά σημεία (ημέρα 30, ημέρα 90 και ημέρα 180), όλα τα δείγματα ήταν αρνητικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο κάλιο
Χλωριούχο νάτριο
Δισόξινο φωσφορικό κάλιο
Όξινο φωσφορικό δινάτριο

Πολοξαμερές 188
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο στην κατάψυξη

45 μήνες.

Μετά την απόψυξη και το άνοιγμα

Αφού αποψυχθεί, το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να καταψύχεται εκ νέου.
Η γεμισμένη σύριγγα που προετοιμάζεται υπό άσηπτες συνθήκες για διανομή στο χειρουργείο πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω των 25°C) και να χρησιμοποιηθεί εντός 6 ωρών από την έναρξη της απόψυξης του προϊόντος.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη στους ≤ -65°C.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί.
Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την απόψυξη και το άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο από βοριοπυριτικό γυαλί τύπου I με πώμα από σιλικοναρισμένο χλωροβουτύλιο με επίστρωση σφραγισμένη με κάλυμμα από αλουμίνιο/πλαστικό.

Συσκευασία ενός φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να εγχέεται μόνο με τον σωληνίσκο εγκεφαλικής κοιλίας SmartFlow.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένο ιό. Κατά την προετοιμασία, χορήγηση και απόρριψη, θα πρέπει να φοράτε εξοπλισμό ατομικής προστασίας (συμπεριλαμβανομένων της ρόμπας, των γυαλιών ασφαλείας, της μάσκας και των γαντιών) κατά τον χειρισμό του eladocagene exuparvovec και των υλικών που έχουν έρθει σε επαφή με το διάλυμα (στερεά και υγρά απόβλητα).

Απόψυξη στο φαρμακείο του νοσοκομείου

- Το Upstaza διανέμεται στο φαρμακείο κατεψυγμένο και πρέπει να διατηρείται στο εξωτερικό κουτί σε θερμοκρασία ≤ -65ºC έως ότου προετοιμαστεί για χρήση.
- Πρέπει να χειρίζεστε το Upstaza υπό άσηπτες συνθήκες αποστείρωσης.
- Αφήστε το κατεψυγμένο φιαλίδιο Upstaza να αποψυχθεί σε όρθια θέση σε θερμοκρασία δωματίου έως ότου αποψυχθεί πλήρως το περιεχόμενο. Αναποδογυρίστε απαλά το φιαλίδιο περίπου 3 φορές. ΜΗΝ ανακινείτε.

- Επιθεωρήστε το Upstaza μετά την ανάμειξη. Εάν υπάρχουν ορατά σωματίδια, θολότητα ή αποχρωματισμός, μη χρησιμοποιήσετε το προϊόν.

Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

- Μεταφέρετε το φιαλίδιο, τη σύριγγα, τη βελόνα, το κάλυμμα της σύριγγας, τους αποστειρωμένους σάκους ή τα αποστειρωμένα περιτυλίγματα που συμμορφώνονται με τη διαδικασία του νοσοκομείου για μεταφορά και χρήση της γεμισμένης σύριγγας στην προγραμματισμένη αίθουσα χειρουργείου και επικολλήστε ετικέτα στον θάλαμο βιολογικής ασφάλειας (BSC). Φοράτε αποστειρωμένα γάντια και λοιπό εξοπλισμό ατομικής προστασίας (συμπεριλαμβανομένων της ρόμπας, των γυαλιών ασφαλείας, της μάσκας και των γαντιών) κατά τη συνήθη διαδικασία για εργασίες BSC.
- Ανοίξτε τη σύριγγα του 1 ή των 5 ml [σύριγγα του 1 ή των 5 ml από πολυπροπυλένιο με έμβολο ελαστομερούς χωρίς λάτεξ, με λίπανση από έλαιο σιλικόνης ιατρικού τύπου] και επισημάνετέ τη με κατάλληλη ετικέτα ως σύριγγα που έχει γεμίσει με το προϊόν σύμφωνα με τη διαδικασία του φαρμακείου και τους τοπικούς κανονισμούς.
- Προσαρτήστε τη βελόνα φίλτρου 18 ή 19 gauge [βελόνες φίλτρου 5 μm, 18 ή 19 gauge, 1,5 ίντσας από ανοξείδωτο χάλυβα] στη σύριγγα.
- Αναρροφήστε το σύνολο του όγκου του φιαλιδίου Upstaza στη σύριγγα. Αναποδογυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα και απομακρύνετε μερικώς τη βελόνα ή κάμψτε την όπως απαιτείται για να μεγιστοποιήσετε την ανάκτηση του προϊόντος.
- Αναρροφήστε αέρα στη σύριγγα έτσι ώστε να αδειάσει η βελόνα από το προϊόν. Αφαιρέστε προσεκτικά τη βελόνα από τη σύριγγα του 1 ή των 5 ml που περιέχει το Upstaza. Αφαιρέστε τον αέρα από τη σύριγγα έως ότου να μην υπάρχει φυσαλίδα αέρα και κατόπιν καλύψτε με ένα κάλυμμα σύριγγας.
- Τυλίξτε τη σύριγγα σε έναν αποστειρωμένο πλαστικό σάκο (ή πολλούς σάκους με βάση τη συνήθη νοσοκομειακή διαδικασία) και τοποθετήστε τη σε κατάλληλο δευτερεύοντα περιέκτη (π.χ. φορητό ψυγείο από σκληρό πλαστικό) για διανομή στην αίθουσα χειρουργείου σε θερμοκρασία δωματίου. Η χρήση της σύριγγας (δηλ. η σύνδεση της σύριγγας στην αντλία της σύριγγας και η έναρξη της προετοιμασίας του σωληνίσκου) πρέπει να αρχίζει εντός 6 ωρών από την έναρξη της απόψυξης του προϊόντος.

Χορήγηση στην αίθουσα χειρουργείου

- Συνδέστε σφικτά τη σύριγγα που περιέχει το Upstaza στον σωληνίσκο εγκεφαλικής κοιλίας SmartFlow.
- Τοποθετήστε τη σύριγγα με το Upstaza σε μια αντλία έγχυσης σύριγγας συμβατή με τη σύριγγα του 1 ή των 5 ml. Αντλήστε το Upstaza με την αντλία έγχυσης με ρυθμό 0,003 ml/min έως ότου να δείτε την πρώτη σταγόνα Upstaza από την άκρη της βελόνας. Σταματήστε και περιμένετε έως ότου να είστε έτοιμοι για την έγχυση.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος και την τυχαία έκθεση

- Πρέπει να αποφεύγεται η τυχαία έκθεση στο eladocagene exuparvovec, συμπεριλαμβανομένης της επαφής με το δέρμα, τα μάτια και τους βλεννογόνους.
- Σε περίπτωση έκθεσης στο δέρμα, η προσβεβλημένη περιοχή πρέπει να καθαριστεί σχολαστικά με σαπούνι και νερό για τουλάχιστον 5 λεπτά. Σε περίπτωση έκθεσης στα μάτια, η προσβεβλημένη περιοχή πρέπει να ξεπλυθεί καλά με νερό για τουλάχιστον 5 λεπτά.
- Σε περίπτωση τραυματισμού από βελόνα, η προσβεβλημένη περιοχή πρέπει να καθαριστεί σχολαστικά με σαπούνι και νερό ή/και απολυμαντικό.
- Οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο eladocagene exuparvovec ή απόβλητα υλικά θα πρέπει να απορρίπτονται σε συμμόρφωση με την τοπική οδηγία για φαρμακευτικά απόβλητα. Δυνητικές εκροές θα πρέπει να καθαρίζονται με απορροφητική γάζα και να απολυμαίνονται με διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου και μετά με πανάκια εμποτισμένα με αλκοόλ.
- Μετά τη χορήγηση, ο κίνδυνος απέκκρισης θεωρείται μικρός. Συνιστάται οι φροντιστές και οι οικογένειες των ασθενών να λαμβάνουν συμβουλές και να ακολουθούν τις κατάλληλες

προφυλάξεις για τον χειρισμό των σωματικών υγρών και των αποβλήτων των ασθενών για 14 ημέρες μετά τη χορήγηση του eladocagene exuparvovec (βλ. παράγραφο 4.4).

7. ΚΑΤΟΧΟΣΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1653/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Ιουλίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

1. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

MassBiologics South Coast
1240 Innovation Way
Fall River
MA 02720
Ηνωμένες Πολιτείες

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

2. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

3. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

4. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Upstaza σε κάθε κράτος μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, (δηλαδή του Οδηγού Χειρουργείου και του Εγχειριδίου του Φαρμακείου), συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και κάθε άλλης πτυχής του προγράμματος, με την Εθνική Αρμόδια Αρχή.

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι το Upstaza διανέμεται σε επιλεγμένα κέντρα θεραπείας που χορηγούν το προϊόν και στα οποία το εξειδικευμένο προσωπικό θα έχει παραλάβει το εκπαιδευτικό υλικό, συμπεριλαμβανομένων του Οδηγού Χειρουργείου και του Εγχειριδίου του Φαρμακείου για το Upstaza.

Τα κέντρα θεραπείας θα επιλεγούν με βάση τα παρακάτω κριτήρια:
- Παρουσία ή συνεργασία με νευροχειρουργό με εμπειρία σε στερεοτακτικές νευροχειρουργικές επεμβάσεις και δυνατότητα χορήγησης του Upstaza,
- Παρουσία κλινικού φαρμακείου ικανού να χειρίζεται και να προετοιμάζει προϊόντα γονιδιακής θεραπείας με βάση αδενοσχετιζόμενους ιικούς φορείς,
- Διαθεσιμότητα καταψυκτών υπερβαθείας κατάψυξης (≤ -65ºC) στο φαρμακείο του κέντρου θεραπείας για αποθήκευση της θεραπείας.

Θα πρέπει επίσης να παρέχονται εκπαίδευση και οδηγίες για τον ασφαλή χειρισμό και την απόρριψη των χρησιμοποιημένων υλικών για 14 ημέρες μετά τη χορήγηση του προϊόντος, καθώς και πληροφορίες σχετικά με τον αποκλεισμό από δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων για μεταμόσχευση μετά τη χορήγηση του Upstaza.

Θα πρέπει να παρέχεται στο εξειδικευμένο προσωπικό (δηλ. νευρολόγοι, νευροχειρουργοί και φαρμακοποιοί) των κέντρων θεραπείας εκπαιδευτικό υλικό που περιλαμβάνει:
- Εγκεκριμένη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
- Χειρουργική εκπαίδευση για τη χορήγηση του Upstaza, συμπεριλαμβανομένης της περιγραφής του απαιτούμενου εξοπλισμού και των υλικών και διαδικασιών που απαιτούνται για τη στερεοτακτική χορήγηση του Upstaza. Ο Οδηγός Χειρουργείου του Upstaza έχει ως στόχο να διασφαλίσει τη σωστή χρήση του προϊόντος με στόχο την ελαχιστοποίηση των κινδύνων που σχετίζονται με τη διαδικασία της χορήγησης, όπως η διαρροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού.
- Εκπαίδευση φαρμακείου, συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών σχετικά με την παραλαβή, φύλαξη, διανομή, προετοιμασία, επιστροφή ή/και καταστροφή του Upstaza, καθώς και την καταμέτρηση του προϊόντος.

Πριν από τον προγραμματισμό της επέμβασης, ένας εκπρόσωπος της PTC Therapeutics θα μελετήσει τον Οδηγό Χειρουργείου του Upstaza με τον νευροχειρουργό και το Εγχειρίδιο του Φαρμακείου με τον φαρμακοποιό.

Στους ασθενείς και τους φροντιστές τους θα πρέπει να παρέχονται τα παρακάτω υλικά, όπως:
- Φύλλο οδηγιών χρήσης, το οποίο θα πρέπει επίσης να είναι διαθέσιμο σε εναλλακτικές μορφές (μεταξύ άλλων, σε μεγάλη εκτύπωση και ως αρχείο ήχου).
- Κάρτα ειδοποίησης ασθενούς για να
  - Επισημαίνονται τα προληπτικά μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου απέκκρισης.
  - Επισημαίνεται η σημασία των επισκέψεων παρακολούθησης και της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών στον ιατρό του ασθενούς.
  - Ενημερώνονται οι επαγγελματίες υγείας ότι ο ασθενής έχει λάβει γονιδιακή θεραπεία και για τη σημασία της αναφοράς ανεπιθύμητων συμβάντων.
  - Παρέχονται στοιχεία επικοινωνίας για την αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων.

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Ποιότητα Προκειμένου να αξιολογηθεί περαιτέρω η συνέπεια της διαδικασίας και να διατηρηθεί η ασφάλεια του ασθενούς, ο αιτών θα πρέπει να προσκομίσει τα αποτελέσματα των παρτίδων επικύρωσης ταυτόχρονης διαδικασίας για την επόμενη δραστική ουσία και το επόμενο τελικό προϊόν, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων χρόνου αναστολής για την παρτίδα του τελικού προϊόντος. Αυτά τα δεδομένα θα πρέπει να προσκομιστούν έως τον 30 Ιουνίου 2023.	30 Ιουνίου 2023

5. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μελέτη AADC-1602 (Παρακολούθηση κλινικών δοκιμών) Προκειμένου να χαρακτηριστούν περαιτέρω η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Upstaza σε ασθενείς με ανεπάρκεια της αποκαρβοξυλάσης των αρωματικών L-αμινοξέων (AADC) και σοβαρό φαινότυπο, ο ΚΑΚ θα πρέπει να προσκομίσει τα αποτελέσματα της μελέτης AADC-1602, μίας μελέτης 10ετούς παρακολούθησης του πληθυσμού ασθενών που εντάχθηκε στις κλινικές μελέτες AADC-CU/1601, AADC-010 και AADC-011.	Ετήσια υποβολή σε κάθε ετήσια ανανέωση Τελική έκθεση: Δεκέμβριος 2032
ΜελέτηPTC-AADC-MA-406 (Βασισμένη σε μητρώο μελέτη) Προκειμένου να αξιολογηθούν περαιτέρω η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Upstaza σε ασθενείς με ανεπάρκεια της αποκαρβοξυλάσης των αρωματικών L-αμινοξέων (AADC) και σοβαρό φαινότυπο, ο ΚΑΚ θα πρέπει να εκπονήσει και να προσκομίσει τα αποτελέσματα της Μελέτης PTC-AADC-MA-406, μιας πολυκεντρικής και μακροχρόνιας μελέτης παρατήρησης ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία με το εμπορικό προϊόν παγκοσμίως βάσει δεδομένων μητρώου σύμφωνα με το συμπεφωνημένο πρωτόκολλο.	Ετήσια υποβολή σε κάθε ετήσια ανανέωση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ γονιδιώματα φορέα/0,5 ml διάλυμα για έγχυση
eladocagene exuparvovec

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε 0,5 ml διαλύματος περιέχει $2,8 \times 10^{11}$ γονιδιώματα φορέα του eladocagene exuparvovec

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: χλωριούχο κάλιο, χλωριούχο νάτριο, δισόξινο φωσφορικό κάλιο, όξινο φωσφορικό δινάτριο, πολοξαμερές 188, ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε έντυπο για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία μόνο χορήγηση με αμφοτερόπλευρη έγχυση μέσα στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα σε δύο θέσεις ανά κέλυφος.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Χρήση μέσα στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Για μία μόνο χρήση.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη στους ≤ -65ºC.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί.

Μετά την απόψυξη, χρησιμοποιήστε το φιαλίδιο εντός 6 ωρών. Μην καταψύχετε εκ νέου.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε το αχρησιμοποίητο προϊόν.
Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένο ιό.
Απορρίψτε σε συμμόρφωση με την τοπική οδηγία για φαρμακευτικά απόβλητα.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1653/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vg/0,5 ml διάλυμα για έγχυση
eladocagene exuparvovec
Χρήση μέσα στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Upstaza 2,8 × 10^{11} γονιδιώματα φορέα/0,5 ml διάλυμα για έγχυση
Eladocagene exuparvovec

▼Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε εσείς ή το παιδί σας. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς ή το παιδί σας αρχίσετε/αρχίσει να παίρνει αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες.
- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια σε εσάς ή στο παιδί σας, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Upstaza και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το Upstaza χορηγηθεί σε εσάς ή στο παιδί σας
3. Πώς χορηγείται το Upstaza σε εσάς ή στο παιδί σας
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Upstaza
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Upstaza και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Upstaza
Το Upstaza είναι ένα φάρμακο γονιδιακής θεραπείας που περιέχει τη δραστική ουσία eladocagene exuparvovec.

Ποια είναι η χρήση του Upstaza
Το Upstaza χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 18 μηνών και άνω με ανεπάρκεια της πρωτεΐνης που ονομάζεται αποκαρβοξυλάση των αρωματικών L-αμινοξέων (AADC). Αυτή η πρωτεΐνη είναι απαραίτητη για τη σύνθεση ορισμένων ουσιών που έχει ανάγκη το νευρικό σύστημα του οργανισμού για να λειτουργεί σωστά.

Η ανεπάρκεια AADC είναι μια κληρονομική πάθηση που προκαλείται από μετάλλαξη (αλλαγή) στο γονίδιο που ελέγχει την παραγωγή της AADC (ονομάζεται επίσης γονίδιο της *ντόπα αποκαρβοξυλάσης* ή *DDC*). Η πάθηση εμποδίζει την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος του παιδιού, γεγονός που σημαίνει ότι πολλές από τις λειτουργίες του σώματος δεν αναπτύσσονται σωστά κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, συμπεριλαμβανομένων της κίνησης, της λήψης τροφής, της αναπνοής, του λόγου και της διανοητικής ικανότητας.

Πώς δρα το Upstaza
Η δραστική ουσία του Upstaza, το eladocagene exuparvovec, είναι ένας τύπος ιού που ονομάζεται αδενονοσχετιζόμενος ιός και έχει τροποποιηθεί για να συμπεριλάβει ένα αντίγραφο του γονιδίου *DDC* το οποίο λειτουργεί σωστά. Το Upstaza χορηγείται με έγχυση (στάγδην) σε μια περιοχή του εγκεφάλου που ονομάζεται κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα, όπου συντίθεται η AADC. Ο αδενονοσχετιζόμενος ιός επιτρέπει στο γονίδιο *DDC* να εισέλθει στα εγκεφαλικά κύτταρα. Με αυτόν τον τρόπο, το Upstaza δίνει τη δυνατότητα στα κύτταρα να παράγουν AADC, ώστε ο οργανισμός να μπορεί στη συνέχεια να συνθέσει τις ουσίες που έχει ανάγκη το νευρικό σύστημα.

Ο αδενονοσχετιζόμενος ιός που χρησιμοποιείται για τη μεταφορά του γονιδίου δεν προκαλεί ασθένειες στους ανθρώπους.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το Upstaza χορηγηθεί σε εσάς ή στο παιδί σας

Δεν θα χορηγηθεί το Upstaza σε εσάς ή στο παιδί σας:
- σε περίπτωση αλλεργίας δικής σας ή του παιδιού σας στο eladocagene exuparvovec ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις
- Ήπιες ή μέτριες ανεξέλεγκτες σπασμωδικές κινήσεις (ονομάζονται επίσης δυσκινησία) ή διαταραχές ύπνου (αϋπνία) μπορεί να εμφανιστούν ή να επιδεινωθούν 1 μήνα μετά τη θεραπεία με Upstaza και να διαρκέσουν αρκετούς μήνες στη συνέχεια. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν εσείς ή το παιδί σας χρειάζεται θεραπεία για αυτές τις επιδράσεις.
- Ο γιατρός θα παρακολουθεί εσάς ή το παιδί σας για επιπλοκές από τη θεραπεία με Upstaza, όπως διαρροή του υγρού που περιβάλλει τον εγκέφαλο, μηνιγγίτιδα ή εγκεφαλίτιδα.
- Εντός των επόμενων ημερών μετά από τη χειρουργική επέμβαση, ο γιατρός θα παρακολουθεί εσάς ή το παιδί σας για τυχόν επιπλοκές ως αποτέλεσμα της χειρουργικής επέμβασης, της νόσου και της γενικής αναισθησίας. Ορισμένα από τα συμπτώματα της νόσου μπορεί να ενισχυθούν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.
- Ορισμένα ειδικά συμπτώματα της ανεπάρκειας AADC μπορεί να επιμείνουν μετά τη θεραπεία. Παραδείγματα αυτών των συμπτωμάτων μπορεί να περιλαμβάνουν αντίκτυπο στη διάθεση, εφίδρωση και θερμοκρασία του σώματος.
- Μετά τη θεραπεία, κάποια ποσότητα του φαρμάκου μπορεί να εισέλθει στα σωματικά υγρά σας ή του παιδιού σας (π.χ. δάκρυα, αίμα, ρινικές εκκρίσεις και εγκεφαλονωτιαίο υγρό). Αυτό το φαινόμενο είναι γνωστό ως «απέκκριση». Εσείς ή το παιδί σας και ο φροντιστής του παιδιού (ειδικά εάν είναι έγκυος, θηλάζει ή έχει κατεσταλμένο ανοσοποιητικό σύστημα) θα πρέπει να φοράτε γάντια και να τοποθετείτε τυχόν χρησιμοποιημένους επιδέσμους και άλλα υπολείμματα με δάκρυα και ρινικές εκκρίσεις σε σφραγισμένους σάκους πριν τα πετάξετε. Πρέπει να ακολουθείτε αυτές τις προφυλάξεις για 14 ημέρες.
- Εσείς ή το παιδί σας δεν πρέπει να κάνετε δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων για μεταμόσχευση μετά τη θεραπεία με Upstaza. Αυτό συμβαίνει επειδή το Upstaza είναι προϊόν γονιδιακής θεραπείας.

Παιδιά και έφηβοι
Το Upstaza **δεν** έχει μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 μηνών. Η εμπειρία που είναι διαθέσιμη σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών είναι περιορισμένη.

Άλλα φάρμακα και Upstaza
Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ο γιατρός σας θα επιβεβαιώσει εάν εσείς ή το παιδί σας μπορείτε να κάνετε τα εμβόλια κανονικά ή εάν απαιτούνται προσαρμογές στο πρόγραμμα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Οι επιδράσεις αυτού του φαρμάκου στην κύηση και στο αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές.

Το Upstaza δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες που θηλάζουν.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την επίδραση του Upstaza στη γονιμότητα ανδρών ή γυναικών.

Το Upstaza περιέχει νάτριο και κάλιο
Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Το φάρμακο αυτό περιέχει κάλιο, λιγότερο από 1 mmol (39 mg) ανά δόση, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο κάλιο».

3. Πώς χορηγείται το Upstaza σε εσάς ή στο παιδί σας

- Το Upstaza θα χορηγηθεί σε εσάς ή στο παιδί σας σε χειρουργείο από νευροχειρουργούς με εμπειρία στη χειρουργική του εγκεφάλου.
- Το Upstaza χορηγείται υπό αναισθησία. Ο νευροχειρουργός θα σας μιλήσει σχετικά με την αναισθησία και τον τρόπο χορήγησης.
- Πριν από τη χορήγηση του Upstaza, ο νευροχειρουργός θα κάνει δύο μικρές οπές στο κρανίο σας ή στο κρανίο του παιδιού σας, μία σε κάθε πλευρά.
- Στη συνέχεια, θα πραγματοποιηθεί η έγχυση του Upstaza μέσω αυτών των οπών σε τέσσερις θέσεις του εγκεφάλου σας ή του εγκεφάλου του παιδιού σας, σε μια περιοχή που ονομάζεται κέλυφος φακοειδούς πυρήνα.
- Μετά την έγχυση, οι δύο οπές θα κλείσουν και εσείς ή το παιδί σας θα υποβληθείτε σε τομογραφία εγκεφάλου.
- Εσείς ή το παιδί σας θα χρειαστεί να παραμείνετε μέσα ή κοντά στο νοσοκομείο για λίγες ημέρες για να παρακολουθείται η ανάρρωσή σας και να ελέγχεστε για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χειρουργική επέμβαση ή την αναισθησία.
- Ο γιατρός θα δει εσάς ή το παιδί σας στο νοσοκομείο δύο φορές, μία φορά περίπου 1 εβδομάδα μετά τη χειρουργική επέμβαση και στη συνέχεια 3 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση για να συνεχίσει την παρακολούθηση της ανάρρωσης και τον έλεγχο για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χειρουργική επέμβαση και τη θεραπεία.

Εάν εσείς ή το παιδί σας πάρετε μεγαλύτερη δόση Upstaza από την κανονική
Δεδομένου ότι αυτό το φάρμακο χορηγείται σε εσάς ή στο παιδί σας από γιατρό, είναι απίθανο εσείς ή το παιδί σας να λάβετε υπερβολική δόση. Εάν συμβεί αυτό, ο γιατρός σας θα αντιμετωπίσει τα συμπτώματα, όπως απαιτείται.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν με το Upstaza:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)
- Αϋπνία (δυσκολία στον ύπνο)
- Δυσκινησία (Ανεξέλεγκτες σπασμωδικές κινήσεις)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)
- Δυσκολίες σίτισης
- Ευερεθιστότητα
- Αύξηση της παραγωγής σιέλου

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν κατά τη χειρουργική επέμβαση για τη χορήγηση του Upstaza:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)
- Χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)

- Διαρροή του υγρού που περιβάλλει τον εγκέφαλο (ονομάζεται εγκεφαλονωτιαίο υγρό) (τα πιθανά συμπτώματα περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, ναυτία και έμετο, πόνο ή δυσκαμψία στον αυχένα, αλλαγή στην ακοή, αίσθημα έλλειψης ισορροπίας, ζάλη ή ίλιγγο)

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν εντός των επόμενων 2 εβδομάδων μετά τη χειρουργική επέμβαση για τη χορήγηση του Upstaza, λόγω είτε της αναισθησίας είτε των μετεγχειρητικών επιδράσεων:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)
- Πνευμονία
- Χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- Ευερεθιστότητα
- Υπόταση (χαμηλή αρτηριακή πίεση)
- Γαστρεντερική αιμορραγία, διάρροια
- Έλκος από κατάκλιση
- Πυρετός
- Μη φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)
- Γαστρεντερίτιδα
- Δυσκινησία (Ανεξέλεγκτες σπασμωδικές κινήσεις)
- Κυάνωση (μπλε αποχρωματισμός του δέρματος που οφείλεται στην έλλειψη οξυγόνου από το δέρμα)
- Υπογκαιμική καταπληξία (σοβαρή απώλεια αίματος ή σωματικών υγρών)
- Αναπνευστική ανεπάρκεια
- Εξέλκωση του στόματος
- Εξάνθημα εκ σπαργάνων, εξάνθημα
- Υποθερμία (χαμηλή θερμοκρασία σώματος)
- Εξαγωγή οδόντος

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών
Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια σε εσάς ή στο παιδί σας, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Upstaza

Οι ακόλουθες πληροφορίες προορίζονται μόνο για τους γιατρούς.

Το Upstaza θα φυλάσσεται στο νοσοκομείο. Πρέπει να φυλάσσεται και να μεταφέρεται στην κατάψυξη σε θερμοκρασία ≤ -65ºC. Αποψύχεται πριν από τη χρήση και, αφού αποψυχθεί, πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 6 ωρών. Δεν πρέπει να καταψύχεται εκ νέου.
Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Upstaza
- Η δραστική ουσία είναι το eladocagene exuparvovec. Κάθε 0,5 ml διαλύματος περιέχει $2,8 \times 10^{11}$ γονιδιώματα φορέα του eladocageneexuparvovec.

Τα άλλα συστατικά είναι: χλωριούχο κάλιο, χλωριούχο νάτριο, δισόξινο φωσφορικό κάλιο, όξινο φωσφορικό δινάτριο, πολοξαμερές 188, ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το Upstaza περιέχει νάτριο και κάλιο»).

Εμφάνιση του Upstaza και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Upstaza είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς αδιαφανές, άχρωμο έως υπόλευκο διάλυμα για έγχυση, το οποίο διατίθεται σε διαυγές γυάλινο φιαλίδιο.

Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας
PTC Therapeutics International Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Ιρλανδία

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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. (Ιρλανδία)
+353 (0)1 447 5165
medinfo@ptcbio.com

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.
Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη για το φάρμακο αυτό και το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης θα επικαιροποιείται αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών
Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες για την προετοιμασία, τη χορήγηση, τα μέτρα που θα πρέπει να ληφθούν σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης και την απόρριψη του Upstaza

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να εγχέεται μόνο με τον σωληνίσκο εγκεφαλικής κοιλίας SmartFlow.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένο ιό. Κατά την προετοιμασία, χορήγηση και απόρριψη, θα πρέπει να φοράτε εξοπλισμό ατομικής προστασίας (συμπεριλαμβανομένων της ρόμπας, των γυαλιών ασφαλείας, της μάσκας και των γαντιών) κατά τον χειρισμό του eladocagene exuparvovec και των υλικών που έχουν έρθει σε επαφή με το διάλυμα (στερεά και υγρά απόβλητα).

Απόψυξη στο φαρμακείο του νοσοκομείου

- Το Upstaza διανέμεται στο φαρμακείο κατεψυγμένο και πρέπει να διατηρείται στο εξωτερικό κουτί σε θερμοκρασία ≤ -65ºC έως ότου προετοιμαστεί για χρήση.
- Πρέπει να χειρίζεστε το Upstaza υπό άσηπτες συνθήκες αποστείρωσης.
- Αφήστε το κατεψυγμένο φιαλίδιο Upstaza να αποψυχθεί σε όρθια θέση σε θερμοκρασία δωματίου έως ότου αποψυχθεί πλήρως το περιεχόμενο. Αναποδογυρίστε απαλά το φιαλίδιο περίπου 3 φορές. ΜΗΝ ανακινείτε.
- Επιθεωρήστε το Upstaza μετά την ανάμειξη. Εάν υπάρχουν ορατά σωματίδια, θολότητα ή αποχρωματισμός, μη χρησιμοποιήσετε το προϊόν.

Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

- Μεταφέρετε το φιαλίδιο, τη σύριγγα, τη βελόνα, το κάλυμμα της σύριγγας, τους αποστειρωμένους σάκους ή τα αποστειρωμένα περιτυλίγματα που συμμορφώνονται με τη διαδικασία του νοσοκομείου για μεταφορά και χρήση της γεμισμένης σύριγγας στην προγραμματισμένη αίθουσα χειρουργείου και επικολλήστε ετικέτα στον θάλαμο βιολογικής ασφάλειας (BSC). Φοράτε αποστειρωμένα γάντια και λοιπό εξοπλισμό ατομικής προστασίας (συμπεριλαμβανομένων της ρόμπας, των γυαλιών ασφαλείας και της μάσκας) κατά τη συνήθη διαδικασία για εργασίες BSC.
- Ανοίξτε τη σύριγγα του 1 ή των 5 ml [σύριγγα του 1 ή των 5 ml από πολυπροπυλένιο με έμβολο ελαστομερούς χωρίς λάτεξ, με λίπανση από έλαιο σιλικόνης ιατρικού τύπου] και επισημάνετέ τη με κατάλληλη ετικέτα ως σύριγγα που έχει γεμίσει με το προϊόν σύμφωνα με τη διαδικασία του φαρμακείου και τους τοπικούς κανονισμούς.
- Προσαρτήστε τη βελόνα φίλτρου 18 ή 19 gauge [βελόνες φίλτρου 5 μm, 18 ή 19 gauge, 1,5 ίντσας από ανοξείδωτο χάλυβα] στη σύριγγα.
- Αναρροφήστε το σύνολο του όγκου του φιαλιδίου Upstaza στη σύριγγα. Αναποδογυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα και απομακρύνετε μερικώς τη βελόνα ή κάμψτε την όπως απαιτείται για να μεγιστοποιήσετε την ανάκτηση του προϊόντος.
- Αναρροφήστε αέρα στη σύριγγα έτσι ώστε να αδειάσει η βελόνα από το προϊόν. Αφαιρέστε προσεκτικά τη βελόνα από τη σύριγγα του 1 ή των 5 ml που περιέχει το Upstaza. Αφαιρέστε τον αέρα από τη σύριγγα έως ότου να μην υπάρχει φυσαλίδα αέρα και κατόπιν καλύψτε με ένα κάλυμμα σύριγγας.
- Τυλίξτε τη σύριγγα σε έναν αποστειρωμένο πλαστικό σάκο (ή πολλούς σάκους με βάση τη συνήθη νοσοκομειακή διαδικασία) και τοποθετήστε τη σε κατάλληλο δευτερεύοντα περιέκτη (π.χ. φορητό ψυγείο από σκληρό πλαστικό) για διανομή στην αίθουσα χειρουργείου σε θερμοκρασία δωματίου. Η χρήση της σύριγγας (δηλ. η σύνδεση της σύριγγας στην αντλία της σύριγγας και η έναρξη της προετοιμασίας του σωληνίσκου) πρέπει να αρχίζει εντός 6 ωρών από την έναρξη της απόψυξης του προϊόντος.

Χορήγηση στην αίθουσα χειρουργείου

- Συνδέστε σφικτά τη σύριγγα που περιέχει το Upstaza στον σωληνίσκο εγκεφαλικής κοιλίας SmartFlow.
- Τοποθετήστε τη σύριγγα με το Upstaza σε μια αντλία έγχυσης σύριγγας συμβατή με τη σύριγγα του 1 ή των 5 ml. Αντλήστε το Upstaza με την αντλία έγχυσης με ρυθμό

0,003 ml/min έως ότου να δείτε την πρώτη σταγόνα Upstaza από την άκρη της βελόνας. Σταματήστε και περιμένετε έως ότου να είστε έτοιμοι για την έγχυση.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος και την τυχαία έκθεση

- Πρέπει να αποφεύγεται η τυχαία έκθεση στο eladocagene exuparvovec, συμπεριλαμβανομένης της επαφής με το δέρμα, τα μάτια και τους βλεννογόνους.
- Σε περίπτωση έκθεσης στο δέρμα, η προσβεβλημένη περιοχή πρέπει να καθαριστεί σχολαστικά με σαπούνι και νερό για τουλάχιστον 5 λεπτά. Σε περίπτωση έκθεσης στα μάτια, η προσβεβλημένη περιοχή πρέπει να ξεπλυθεί καλά με νερό για τουλάχιστον 5 λεπτά.
- Σε περίπτωση τραυματισμού από βελόνα, η προσβεβλημένη περιοχή πρέπει να καθαριστεί σχολαστικά με σαπούνι και νερό ή/και απολυμαντικό.
- Οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο eladocagene exuparvovec ή απόβλητα υλικά θα πρέπει να απορρίπτονται σε συμμόρφωση με την τοπική οδηγία για φαρμακευτικά απόβλητα. Δυνητικές εκροές θα πρέπει να καθαρίζονται με απορροφητική γάζα και να απολυμαίνονται με διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου και μετά με πανάκια εμποτισμένα με αλκοόλ.
- Μετά τη χορήγηση, ο κίνδυνος απέκκρισης θεωρείται μικρός. Συνιστάται οι φροντιστές και οι οικογένειες των ασθενών να λαμβάνουν συμβουλές και να ακολουθούν τις κατάλληλες προφυλάξεις για τον χειρισμό των σωματικών υγρών και των αποβλήτων των ασθενών για 14 ημέρες μετά τη χορήγηση του eladocagene exuparvovec (βλ. παράγραφο 4.4 της Π.Χ.Π.).

Δοσολογία

Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται σε κέντρο που ειδικεύεται στη στερεοτακτική νευροχειρουργική, από εξειδικευμένο νευροχειρουργό υπό ελεγχόμενες άσηπτες συνθήκες.

Οι ασθενείς θα λάβουν συνολική δόση $1,8 \times 10^{11}$ vg που χορηγείται ως τέσσερις εγχύσεις των 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (δύο ανά κέλυφος φακοειδούς πυρήνα).
Η δοσολογία είναι η ίδια για το σύνολο του πληθυσμού που καλύπτεται από την ένδειξη.

Τρόπος χορήγησης

Χρήση μέσα στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα.

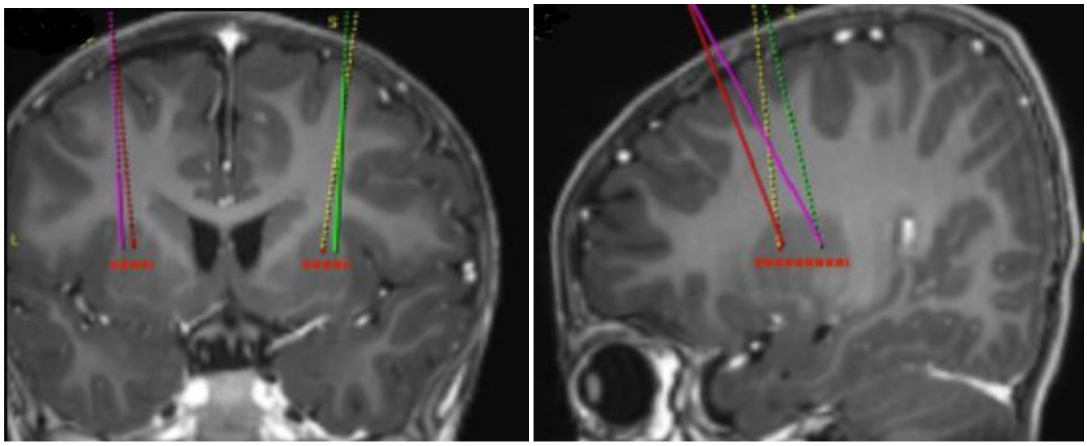
Η χορήγηση του Upstaza μπορεί να προκαλέσει διαρροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού μετά τη χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Upstaza πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά μετά τη χορήγηση.

Νευροχειρουργική χορήγηση
Το Upstaza είναι ένα φιαλίδιο μίας χρήσης που χορηγείται με αμφοτερόπλευρη έγχυση μέσα στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα σε μία χειρουργική συνεδρία σε δύο θέσεις ανά κέλυφος. Τέσσερις ξεχωριστές εγχύσεις ίσου όγκου πραγματοποιούνται στο δεξιό πρόσθιο, στο δεξιό οπίσθιο, στο αριστερό πρόσθιο και στο αριστερό οπίσθιο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα.

Ακολουθήστε τα παρακάτω βήματα για να χορηγήσετε το Upstaza:

- Οι θέσεις-στόχοι της έγχυσης ορίζονται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική της στερεοτακτικής νευροχειρουργικής. Το Upstaza χορηγείται ως αμφοτερόπλευρη έγχυση (2 εγχύσεις ανά κέλυφος φακοειδούς πυρήνα) με ενδοκρανιακό σωληνίσκο. Οι 4 τελικοί στόχοι για κάθε τροχιά πρέπει να ορίζονται ως 2 mm ραχιαία (πάνω) ως προς τα πρόσθια και οπίσθια σημεία-στόχους στο μέσο οριζόντιο επίπεδο (Εικόνα 1).

Εικόνα 1 Τέσσερα σημεία-στόχοι για τις θέσεις έγχυσης



- Αφού ολοκληρωθεί η στερεοτακτική ευθυγράμμιση, πρέπει να επισημανθεί το σημείο εισόδου στο κρανίο. Η χειρουργική προσπέλαση πρέπει να πραγματοποιείται μέσω του κρανιακού οστού και της σκληράς μήνιγγας.

- Ο σωληνίσκος έγχυσης τοποθετείται στο σημείο προσδιορισμού στο κέλυφος φακοειδούς πυρήνα με χρήση στερεοτακτικών εργαλείων βάσει των τροχιών που έχουν σχεδιαστεί. Επισημαίνεται ότι η τοποθέτηση του σωληνίσκου έγχυσης και η έγχυση πραγματοποιούνται ξεχωριστά για κάθε κέλυφος φακοειδούς πυρήνα.

- Η έγχυση του Upstaza πραγματοποιείται με ρυθμό 0,003 ml/min σε καθένα από τα 2 σημεία-στόχους σε κάθε κέλυφος φακοειδούς πυρήνα. Ποσότητα 0,08 ml Upstaza εγχέεται ανά θέση κελύφους φακοειδούς πυρήνα, με αποτέλεσμα να πραγματοποιούνται 4 εγχύσεις συνολικού όγκου 0,320 ml (ή $1,8 \times 10^{11}$ vg).

- Ξεκινώντας από την πρώτη θέση-στόχο, ο σωληνίσκος εισάγεται μέσω μιας οπής κρανιοανάτρησης στο κέλυφος φακοειδούς πυρήνα και κατόπιν αποσύρεται αργά, κατανέμοντας την ποσότητα των 0,08 ml του Upstaza κατά μήκος της τροχιάς που έχει σχεδιαστεί με στόχο τη βελτιστοποίηση της κατανομής σε ολόκληρο το κέλυφος φακοειδούς πυρήνα.

- Μετά την πρώτη έγχυση, ο σωληνίσκος αποσύρεται και στη συνέχεια επανεισάγεται στο επόμενο σημείο-στόχο, με επανάληψη της ίδιας διαδικασίας για τα άλλα 3 σημεία-στόχους (πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα κάθε κελύφους φακοειδούς πυρήνα).

- Μετά τις συνήθεις διαδικασίες νευροχειρουργικής σύγκλεισης, ο ασθενής υποβάλλεται σε μετεγχειρητική απεικόνιση του εγκεφάλου (μαγνητική τομογραφία [MRI] ή αξονική τομογραφία [CT]) προκειμένου να διασφαλιστεί η απουσία επιπλοκών (δηλ. αιμορραγία).

- Ο ασθενής πρέπει να παραμένει κοντά στο νοσοκομείο όπου πραγματοποιήθηκε η επέμβαση για τουλάχιστον 48 ώρες μετά την επέμβαση. Ο ασθενής μπορεί να επιστρέψει στο σπίτι του μετά την επέμβαση σύμφωνα με τις συμβουλές του θεράποντος ιατρού. Τη διαχείριση της φροντίδας μετά τη θεραπεία πρέπει να αναλαμβάνει ο παραπέμπων νευροχειρουργός και ο παραπέμπων νευρολόγος. Ο ασθενής θα πρέπει να προσέλθει στην επίσκεψη παρακολούθησης 7 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση προκειμένου να διασφαλιστεί ότι δεν έχουν εμφανιστεί επιπλοκές. Η δεύτερη επίσκεψη παρακολούθησης θα πρέπει να πραγματοποιηθεί 2 εβδομάδες αργότερα (δηλ. 3 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση) για την παρακολούθηση της μετεγχειρητικής ανάρρωσης και της εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων.

- Θα προταθεί στους ασθενείς να ενταχθούν σε ένα μητρώο για την περαιτέρω αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της θεραπείας υπό κανονικές συνθήκες κλινικής πρακτικής.