

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vektorů genomu (vg) / 0,5 ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Eladocagenum exuparvecum je léčivá látka pro genovou terapii, která exprimuje lidský enzym dekarboxylázu aromatických L-aminokyselin (hAADC). Jde o vektor na bázi nereplikujícího se rekombinantního adenoasociovaného viru sérotypu 2 (AAV2) obsahující cDNA lidského genu dopa-dekarboxylázy (DDC) pod kontrolou bezprostředně časného promotoru cytomegaloviru.

Eladocagenum exuparvecum je produkován v lidských embryonálních ledvinových buňkách technologií rekombinantní DNA.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jedna jednodávková injekční lahvička obsahuje eladocagenum exuparvecum $2,8 \times 10^{11}$ vg v 0,5 ml extrahovatelného roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje eladocagenum exuparvecum $5,6 \times 10^{11}$ vg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Po rozmrazení ze zmrazeného stavu je infuzní roztok čirá až mírně neprůhledná, bezbarvá až slabě bílá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Upstaza je indikována k léčbě pacientů ve věku 18 měsíců a starších s klinickou, molekulárně a geneticky potvrzenou diagnózou deficitu dekarboxylázy aromatických L-aminokyselin (AADC) se závažným fenotypem (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek musí být podáván kvalifikovaným neurochirurgem za kontrolovaných aseptických podmínek v centru, které se specializuje na stereotaktickou neurochirurgii.

Dávkování

Pacienti dostanou celkovou dávku $1,8 \times 10^{11}$ vg formou čtyř infuzí o objemu 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (dvě na putamen).

Dávkování je stejné pro celou populaci, pro niž platí indikace.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost eladokagenu exuparoveku u dětí mladších 18 měsíců nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Zkušenosti u pacientů ve věku 12 let a starších jsou omezené. Bezpečnost a účinnost eladokagenu exuparoveku u těchto pacientů nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1. Není zapotřebí zvažovat úpravu dávky.

Porucha funkce jater a ledvin

Bezpečnost a účinnost eladokagenu exuparoveku nebyly u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin ověřovány.

Imunogenita

Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti nebo účinnosti u pacientů s hladinou protilátek proti AAV2 před léčbou > 1:20 (viz bod 4.4).

Způsob podání

Intraputaminální podání.

Příprava

Přípravek Upstaza je sterilní infuzní roztok, který je třeba před podáním rozmrazit a připravit v nemocniční lékárně.

Podrobné pokyny pro přípravu, podání, opatření, která se použijí v případě náhodné expozice a likvidaci přípravku Upstaza viz bod 6.6.

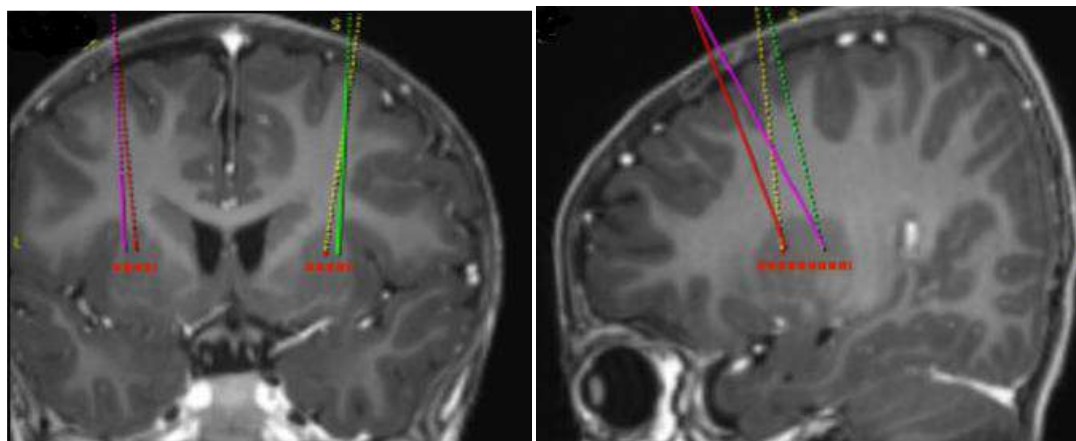
Neurochirurgické podání

Jednorázová injekční lahvička přípravku Upstaza se podává oboustrannou intraputaminální infuzí během jednoho chirurgického výkonu na dvou místech v každém putamen. Podávají se čtyři samostatné infuze stejného objemu do pravého předního putamen, pravého zadního putamen, levého předního putamen a levého zadního putamen.

Pokyny pro přípravu infuze přípravku Upstaza na operačním sále viz bod 6.6.

Cílová místa infuze jsou definována podle standardních stereotaktických neurochirurgických postupů. Přípravek Upstaza se podává jako oboustranná infuze (2 infuze na putamen) intrakraniální kanylou. Konečné 4 cíle pro každou trajektorii mají být definovány 2 mm dorzálně od předního a zadního cílového bodu (nad ním) ve středohorizontální rovině (obrázek 1).

Obrázek 1 Čtyři cílové body pro podání infuze



- Po dokončení stereotaktického zaměření se na lebce označí vstupní bod. Chirurgický přístup se má provést přes lebeční kost a tvrdou plenu mozkovou.

- Infuzní kanyla se umístí na určené místo v putamen pomocí stereotaktických nástrojů podle naplánovaných trajektorií. Připomínáme, že infuzní kanyla se zavádí a infuze se provádí pro každé putamen zvlášť.
- Infuze přípravku Upstaza se podává rychlostí 0,003 ml/min do každého ze 2 cílových bodů v každém putamen. Do každého místa v putamen se podává 0,08 ml přípravku Upstaza, což představuje 4 infuze o celkovém objemu 0,320 ml (neboli $1,8 \times 10^{11}$ vg).
- Od prvního cílového místa se kanyla zavede vrtaným otvorem do putamen a poté se pomalu vytahuje a 0,08 ml přípravku Upstaza se rozvádí po plánované trajektorii, aby se optimalizovala distribuce po putamen.
- Po první infuzi se kanyla vytáhne a znovu zavede do dalšího cílového bodu a tentýž postup se pak opakuje pro zbývající 3 cílové body (přední a zadní část každého putamen).
- Po standardním neurochirurgickém uzavření pak pacient podstoupí pooperační vyšetření počítačovou tomografií k ověření, zda nedošlo ke komplikacím (tj. krvácení).
- Pacient se musí minimálně 48 hodin po výkonu zdržovat v blízkosti zdravotnického zařízení, v němž byl výkon proveden. Po výkonu se pacient může na doporučení ošetřujícího lékaře vrátit domů. Následnou péči po výkonu má řídit příslušný dětský neurolog spolu s neurochirurgem. První kontrolní vyšetření má pacient podstoupit 7 dnů po výkonu k ověření, zda se nerozvíjejí nějaké komplikace. Další kontrolní návštěva se má uskutečnit o 2 týdny později (tj. 3 týdny po operaci) k monitorování zotavení po výkonu a výskytu nežádoucích účinků.
- Pacientům se nabídne zařazení do registru, aby bylo možné pokračovat v hodnocení dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti léčby v běžných podmínkách klinické praxe.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při přípravě a infuzi přípravku Upstaza je třeba vždy používat správné aseptické techniky.

Sledování

Pacienti podstupující genovou terapii se během perioperačního období mají pečlivě sledovat, zda nedošlo ke komplikacím souvisejícím s prováděnými postupy a riziky spojenými s celkovou anestezií. U pacientů může dojít ke zhoršení příznaků jejich základní deficience AADC v důsledku chirurgického výkonu a anestezie (viz bod 4.8).

Autonomní a serotonergní příznaky AADC mohou přetrvávat po léčbě eladokagenem exuparvovekem.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Imunogenita

Zkušenosti s eladokagenem exuparvovekem u pacientů s hladinou protilátek proti AAV2 > 1:20 před léčbou nejsou k dispozici.

Únik mozkomíšního moku

K úniku mozkomíšního moku (cerebrospinal fluid, CSF) dochází, když se v mozkových blanách obklopujících mozek nebo míchu objeví trhlinka nebo otvor, kudy může CSF unikat. Přípravek Upstaza se podává oboustrannou intraputaminální infuzí s použitím vrtaných otvorů, proto může po operaci dojít k úniku mozkomíšního moku. Pacienti léčení eladokagenem exuparvekem musejí být po podání přípravku pečlivě sledováni z důvodu úniku mozkomíšního moku, zejména s ohledem na riziko meningitidy a encefalitidy.

Dyskineze

Pacienti s deficitem AADC mohou mít v důsledku chronického nedostatku dopaminu zvýšenou citlivost na dopamin. Po léčbě eladokagenem exuparvekem byl hlášen nárůst dyskineze u 24/28 pacientů (viz bod 4.8). Zvýšení dyskineze způsobené touto dopaminovou senzitivitou začíná obvykle 1 měsíc po podání genové terapie a postupně se během několika měsíců snižuje. Ke zvládnutí příznaků dyskineze lze zvážit podávání antagonistů dopaminu (risperidonu) (viz bod 5.1).

Riziko z vylučování/uvolňování

Riziko z vylučování/uvolňování se považuje za nízké vzhledem k velmi omezené systémové distribuci eladokagenu exuparveku (viz bod 5.2). V rámci preventivních opatření mají být pacienti/pečovatelé poučeni o vhodném zacházení s odpadním materiálem z obvazů/sekretů (slzy, krev, nosní sekret a mozkomíšni mok), např. ukládání odpadního materiálu do uzavřených sáčků před likvidací a používání rukavic pacienty/pečovateli při výměně obvazů a likvidaci odpadu. Tato opatření pro zacházení s přípravkem je třeba dodržovat po dobu 14 dnů po podání eladokagenu exuparveku. Doporučuje se, aby pacient a osoby, které o ně pečují, používali při výměně obvazů a likvidaci odpadu rukavice. To platí zejména pro těhotné nebo kojící ženy nebo osoby s oslabeným imunitním systémem.

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem Upstaza nesmějí darovat krev, orgány, tkáně ani buňky k transplantaci.

Obsah sodíku a draslíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Vzhledem k velmi omezené systémové distribuci eladokagenu exuparveku se neočekává žádná interakce.

Vakcinace

Vakcinace může probíhat podle obvyklého schématu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vzhledem k tomu, že nedochází k systémové expozici a biodistribuce do gonád je zanedbatelná, je riziko zárodečného přenosu nízké.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití eladokagenu exuparoveku u těhotných žen. Reprodukční studie na zvířatech nebyly s eladokagenem exuparovekem prováděny (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se eladokagen exuparovek vylučuje do mateřského mléka. Eladokagen exuparovek se po intraputaminálním podání systémově nevstřebává a nepředpokládá se vliv na kojené novorozence/děti.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické ani neklinické údaje o vlivu eladokagenu exuparoveku na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Informace o bezpečnosti byly sledovány ve 3 otevřených klinických studiích, v nichž byl eladokagen exuparovek podáván 28 pacientům s deficitem AADC ve věku 19 měsíců až 8,5 roku v době podání dávky. Medián doby sledování pacientů byl 52,3 měsíce (minimálně 3,1 měsíce až maximálně 9,63 roku). Nejčastějším nežádoucím účinkem byla dyskineze, která byla hlášena u 24 (85,7 %) pacientů a vyskytovala se převážně během prvních dvou měsíců po léčbě.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 1. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky vyskytující se u ≥ 2 pacientů ve 3 otevřených klinických studiích po léčbě eladokagenem exuparovekem (n = 28)

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Psychiatrické poruchy	Potíže s usínáním, podrážděnost	
Poruchy nervového systému	Dyskineze	
Gastrointestinální poruchy		Hypersekrece slin

Tabulka 2 Nežádoucí účinky související s neurochirurgickým výkonem vyskytující se u ≥ 2 pacientů ve 3 otevřených klinických studiích po léčbě eladokagenem exuparovekem (n = 28)

Kategorie nežádoucího účinku	Velmi časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie
Poruchy nervového systému	Únik mozkomíšního moku ^a

^a Může zahrnovat pseudomeningokélu

Tabulka 3 Nežádoucí účinky související s anestezií a pooperačním stavem vyskytující se u ≥ 2 pacientů během ≤ 2 týdnů ve 3 otevřených klinických studiích po léčbě (n = 28)

Kategorie nežádoucího účinku	Velmi časté	Časté
Infekce a infestace	Pneumonie	Gastroenteritida
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie	
Psychiatrické poruchy	Podrážděnost	
Poruchy nervového systému		Dyskineze
Srdeční poruchy		Cyanóza
Cévní poruchy	Hypotenze	Hypovolemický šok
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Respirační selhání
Gastrointestinální poruchy	Krvácení v horní části gastrointestinálního traktu, průjem	Vředy v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Dekubitální vřed, plenková dermatitida, vyrážka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie Abnormální dýchací šelesty	Hypotermie
Chirurgické a léčebné postupy		Extrakce zubu

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dyskineze

Případy dyskineze byly hlášeny u 24 (85,7 %) subjektů (viz bod 4.4).

Z 35 příhod dyskineze jich bylo 33 mírných až středně závažných a 2 příhody byly závažné. Většina příhod odezněla přibližně do 2 měsíců a všechny odezněly nejpozději do 7 měsíců. Průměrná doba do nástupu dyskineze byla 25,8 dne po podání genové terapie. Případy dyskineze se zvládly běžnou lékařskou péčí, např. antipodaminergní léčbou.

Imunogenita

V klinických studiích se měřily titry protilátek proti AAV2 před genovou terapií a po ní. Všichni pacienti, kteří dostali eladokagen exuparovek, měli před léčbou titry protilátek proti AAV2 1:20 nebo nižší. Po léčbě byla většina subjektů (n = 18) pozitivní na protilátky proti AAV2 alespoň jednou během prvních 12 měsíců. Koncentrace protilátek se obecně časem ustálila nebo klesala. Neexistoval žádný konkrétní program sledování pro zachycení potenciálních imunogenních reakcí v žádné z klinických studií, ale nebylo hlášeno, že má být přítomnost protilátek proti AAV2 v klinických studiích spojována se zvýšením závažnosti nebo počtu nežádoucích účinků ani se sníženou účinností. Zkušenosti s eladokagenem exuparovekem u pacientů s hladinou protilátek proti AAV2 > 1:20 před léčbou nejsou k dispozici.

Imunitní odpověď na transgen a buněčná imunitní odpověď se neměřily.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

S předávkováním eladokagenem exuparovekem nejsou žádné klinické zkušenosti. V případě předávkování se doporučuje symptomatická a podpurná léčba, kterou ošetřující lékař považuje za

nezbytnou. Doporučuje se pečlivé klinické pozorování a sledování laboratorních parametrů (včetně kompletního krevního obrazu s diferenciálním počtem a komplexního metabolického panelu) kvůli systémové imunitní odpovědi. Pokyny pro případ neúmyslného vystavení přípravku viz bod 6.6.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva; enzymy; ATC kód: A16AB26

Mechanismus účinku

Deficit AADC je vrozená porucha biosyntézy neurotransmiterů s autozomálně recesivní dědičností v genu pro dopa-dekarboxylázu (*DDC*). Gen *DDC* kóduje enzym AADC, který přeměňuje L-3,4-dihydroxyfenylalanin (L-DOPA) na dopamin. Mutace v genu *DDC* vedou ke snížení nebo k absenci aktivity enzymu AADC, což způsobuje snížení hladiny dopaminu a většina pacientů s deficitem AADC nedosahuje vývojových milníků.

Eladokagen exuparvovek je genová terapie založená na rekombinantním vektoru AAV2 obsahujícím lidskou cDNA pro gen *DDC*. Po infuzi do putamen dochází k expresi enzymu AADC a následně produkci dopaminu a poté k rozvoji motorických funkcí u léčených pacientů s deficitem AADC.

Farmakodynamické účinky

Vychytávání L-6-[¹⁸F]-fluor-3, 4-dihydroxyfenylalaninu (¹⁸F-DOPA) v centrálním nervovém systému (CNS)

Měření vychytávání ¹⁸F-DOPA v putamen pozitronovou emisní tomografií (PET) po léčbě je objektivním měřením produkce *de novo* dopaminu v mozku a hodnotí úspěšnost a stabilitu transdukce genu AADC v čase. U většiny pacientů bylo na snímcích PET zjištěno trvalé zvýšení vychytávání. Zvýšení bylo patrné už po 6 měsících, ještě se zvýšilo po 12 měsících léčby a udrželo se nejméně po dobu 5 let.

Tabulka 4 **Specifické vychytávání PET po léčbě eladokagenem exuparvovekem (studie AADC-010, AADC-011)**

Časový bod	Výchozí stav (n = 20)	Změna od výchozího stavu 12. měsíc (n = 17)	Změna od výchozího stavu 24. měsíc (n = 15)	Změna od výchozího stavu 60. měsíc (n = 4)
Specifické vychytávání PET	0,27	0,32	0,36	0,39

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost genové terapie přípravkem Upstaza se hodnotila ve 2 klinických studiích (AADC-010, AADC-011). Tyto 2 studie dohromady zahrnovaly 20 pacientů s těžkým deficitem AADC diagnostikovaným na základě snížené hladiny kyseliny homovanilové a 5-hydroxyindolactové a zvýšené hladiny L-DOPA v mozkomíšním moku, přítomnosti mutace genu *DDC* v obou alelách a přítomnosti klinických příznaků deficitu AADC (opoždění vývoje, hypotonie, dystonie a okulogyrické krize [OGC]). Na začátku léčby tito pacienti vykazovali nulový motorický vývoj, kdy schopnost sedět, stát nebo chodit odpovídaly závažnému fenotypu při onemocnění. Pacienti byli léčeni celkovou dávkou $1,8 \times 10^{11}$ vg (n = 13) nebo $2,4 \times 10^{11}$ vg (n = 7) během jednoho operačního výkonu. Výsledky parametrů účinnosti a bezpečnosti byly u obou dávek podobné.

Studie AADC-CU/1601 byla provedena pomocí léčby ze staršího výrobního procesu. Do této studie bylo zařazeno 8 pacientů a dosáhli podobných výsledků s přínosy, které přetrvávaly až 60 měsíců.

Motorická funkce

Dosažené motorické milníky byly odvozeny z Peabodyho škály motorického vývoje, verze 2 (Peabody Developmental Motor Scale, PDMS-2). PDMS-2 je nástroj pro hodnocení motorického vývoje dítěte, který posuzuje hrubou i jemnou motoriku až do vývojového věku 5 let a zahrnuje položky, které konkrétně zachycující dosažení motorických milníků. Položky nástroje PDMS-2 týkající se motorických schopností byly vybrány tak, aby bylo možné zjistit počet pacientů, kteří dosáhli alespoň následujících motorických milníků: 1) plné ovládnání hlavy, 2) sezení bez opory, 3) stání s oporou a 4) chůze s oporou.

V tabulce 5 je souhrn dosažení motorických milníků u pacientů v určitých časových bodech během prvních 60 měsíců po podání léčby a kumulativně během celého klinického programu. Primární cílový parametr účinnosti byl hodnocen 24 měsíců po zahájení genové terapie. V době uzavření databáze nedosáhly všechny subjekty časových bodů uvedených v tabulce 5.

Léčba eladokagenem exuparvovekem prokázala dosažení motorických milníků, které bylo pozorováno už 12 měsíců po operaci. Dosahování klíčových motorických milníků pokračovalo nebo zůstávalo zachováno i po 24 měsících až do uplynutí 60 měsíců.

Tabulka 5 Počet pacientů, kteří dosáhli nových motorických milníků na škále PDMS-2 (zvládnutí dovedností – skóre 2) po léčbě eladokagenem exuparvovekem (studie AADC-010, AADC-011)

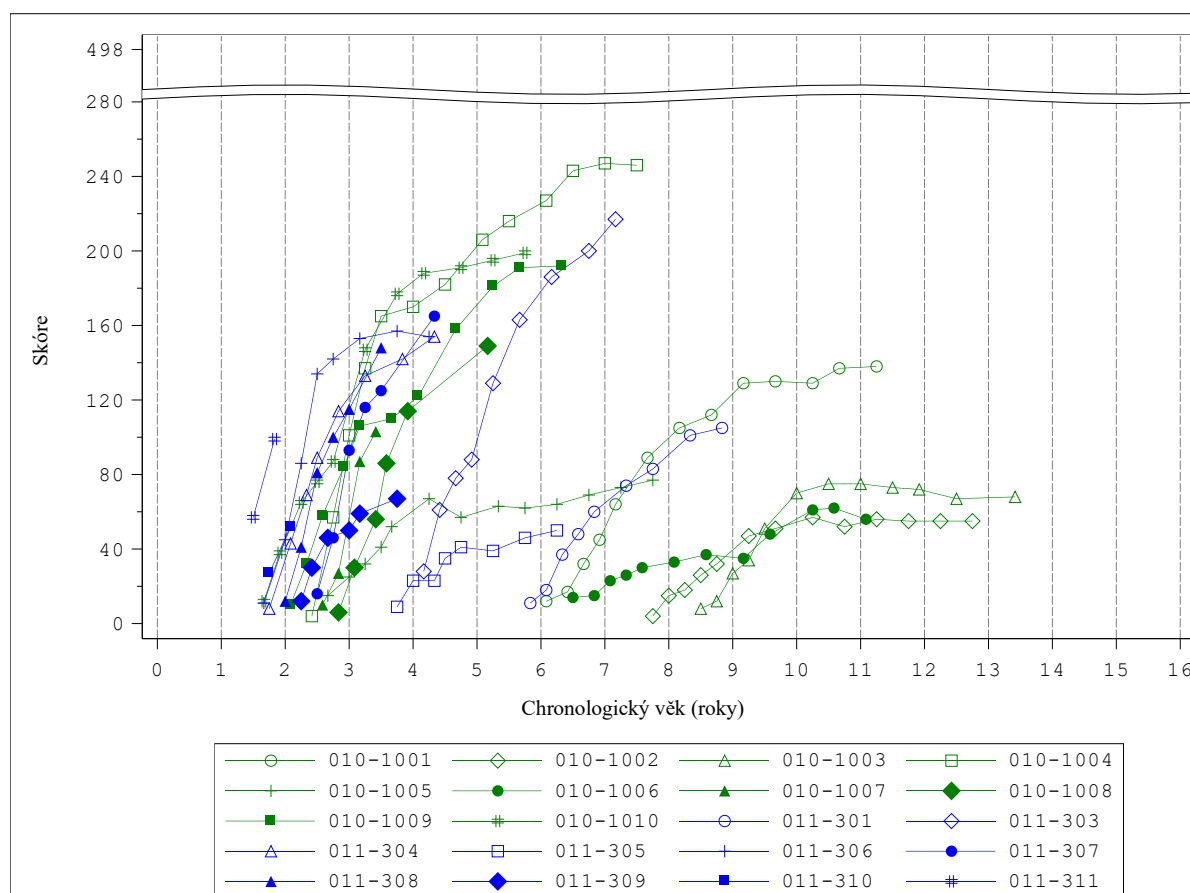
Motorický milník	Výchozí návštěva n = 20	Časový interval po léčbě (měsíce)						Celkem (kumulativně) po léčbě n = 20
		0 až 3 n = 20	3 až 12 n = 17	12 až 24 n = 17	24 až 36 n = 13	36 až 48 n = 8	48 až 60 n = 6	
Ovládnání hlavy	0	1	5	6	2	0	0	14 (70 %)
Sezení bez pomoci	0	1	2	6	2	1	1	13 (65 %)
Stání s oporou	0	0	0	4	1	1	0	6 (30 %)
Chůze s oporou	0	0	0	0	2	0	0	2 (10 %)

Poznámka: Kumulativní sloupec zahrnuje všechny subjekty, které dosáhly daného milníku kdykoli během klinické studie až do uplynutí 60 měsíců. Pacienti museli dosáhnout skóre 2 (indikující zvládnutí dovedností) na položce milníku, které má být hodnoceno jako dosažení onoho milníku.

Celkové skóre PDSS-2

Jako sekundární cílový parametr bylo v klinických hodnoceních sledováno celkové skóre PDMS-2. Maximální skóre PDMS-2 je 450-482 v závislosti na věku (< 12 měsíců nebo > 12 měsíců). U všech subjektů léčených eladokagenem exuparvovekem došlo v čase ke zvýšení průměrného celkového skóre PDMS-2 oproti výchozímu stavu, přičemž určitý přínos byl pozorován už po 3 měsících (obrázek 2). Po 24 měsících byl průměr změny nejmenších čtverců (LS) celkového skóre PDMS-2 oproti výchozímu stavu 104,4 bodu. Zlepšení celkového skóre PDMS-2 oproti výchozímu stavu nastalo už 12 měsíců po léčbě (76,1 bodu) a udrželo se až do uplynutí 60 měsíců (108,2 bodu). Rychlejší odpověď na léčbu vykazují pacienti, kteří eladokagen exuparvovek dostanou v mladším věku, a zdá se, že dosáhnou vyšší konečné úrovně.

Obrázek 2 Průměrné celkové skóre PDMS-2 podle návštěv – do 60. měsíce (studie AADC-010, AADC-011)



V klinických studiích byly jako sekundární cílové parametry shromážděny následující údaje.

Kognitivní a komunikační dovednosti

Ve studiích AADC-10 a AADC-11 pro celkové jazykové skóre byl použit nástroj s dílčí škálou Bayley-III, standardní hodnocení kognitivního, jazykového a motorického vývoje u kojenců a batolat (věk 1–42 měsíců). Průměrné celkové jazykové skóre, které je kombinací skóre dílčích škál receptivní a expresivní komunikace, se u všech subjektů v čase postupně a trvale zvyšovalo. Celkové skóre jazykové dílčí škály je 97. Průměr ve výchozím stavu je 17,70 (n = 20). Průměrná změna oproti výchozímu stavu u celkového jazykového skóre byla 7,35 ve 12. měsíci (n = 17), 9,87 ve 24. měsíci (n = 15) a 12,60 ve 36. měsíci (n = 10).

Tělesná hmotnost

Šestnáct ze 17 subjektů (94 %) si udrželo svou tělesnou hmotnost 8 (47 %) nebo u 8 (47 %) došlo ke zvýšení během 12měsíčního období na základě grafu růstu specifického pro pohlaví a věk.

Poddajnost (hypotonie), dystonie končetin, stimulační vyvolaná dystonie

Po genové terapii se v čase snížil procentuální podíl subjektů s příznaky poddajnosti (hypotonie) ze 77,8 % ve výchozím stavu (n = 20) na 46,7 % v 12. měsíci po léčbě (n = 17). U žádného pacienta se neobjevila dystonie končetin a dystonie vyvolané podněty za 12 měsíců po léčbě v porovnání s 66,7 % resp. 11,1 % pacientů ve výchozím stavu (n = 20).

Příhody OGC

Trvání příhod OGC se po genové terapii v čase a až 12 měsíců po léčbě trvale snižovalo.

Průměrná doba u OGC byla 12,30 hodiny/týden ve výchozím stavu. Tato doba se po léčbě snížila o 1,85 hodiny za týden do 3. měsíce (n = 16) a o 3,66 hodiny za týden do 12. měsíce (n = 6).

Velikost účinku eladokagenu exuparvoveku na autonomní příznaky deficitu AADC nebyla systematicky hodnocena.

Výjimečné okolnosti

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností.“ Znamená to, vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické studie s eladokagenem exuparvovekem se neprováděly. Eladokagen exuparvovek se podává přímo do mozku a neprokázala se jeho distribuce mimo CNS.

Distribuce

Biodistribuce virového vektoru AAV2-hAADC v krvi a moči byla u subjektů měřena validovaným testem kvantitativní polymerázové řetězové reakce v reálném čase. U osob léčených přípravkem Upstaza nebyl ani na začátku léčby ani po 12 měsících léčby prokázán žádný detekovatelný virový vektor v krvi nebo moči.

5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech, které by hodnotily účinky eladokagenu exuparvoveku na karcinogenezi, mutagenezi a poškození fertility. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné toxikologické účinky na samčí nebo samičí reprodukční orgány.

U potkanů nebyla prokázána žádná toxicita až 6 měsíců po oboustranné infuzi do putamen v dávkách 21krát vyšších, než je terapeutická dávka u člověka v přepočtu na jednotku hmotnosti mozku (g).

Studie na potkanech neprokázaly žádné vylučování viru do krve ani do jiných systémových tkání mimo CNS, s výjimkou mozkomíšního moku 7. den, kdy byl zjištěn pozitivní nález (kopíí/μg DNA) v 6měsíční toxikologické studii. Při testování v následujících časových bodech (30. den, 90. den a 180. den) byly všechny vzorky negativní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid draselný
Chlorid sodný
Dihydrogenfosforečnan draselný
Hydrogenfosforečnan sodný
Poloxamer 188
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená zmrazená injekční lahvička

45 měsíců.

Po rozmrazení a otevření

Po rozmrazení se léčivý přípravek nesmí znovu zmrazovat.

Naplněnou injekční stříkačku připravenou za aseptických podmínek k předání na operační sál je třeba použít okamžitě; pokud se nepoužije okamžitě, lze ji uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) a použít do 6 hodin od zahájení rozmrazování přípravku.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte zmrazené při teplotě ≤ -65 °C.

Injekční lahvičku uchovávejte ve vnějším obalu.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po rozmrazení a otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z borosilikátového skla třídy I, s chlorbutylovou zátkou potaženou silikonem, uzavřenou hliníkovým uzávěrem s plastovým víčkem.

Velikost balení: jedna injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Jedna injekční lahvička je pouze na jedno použití. Tento léčivý přípravek se smí podávat pouze pomocí komorové kanyly SmartFlow.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikovaný virus. Během přípravy, podávání a likvidace eladokagenu exuparvoveku je při nakládání s ním a s materiály, které byly s roztokem ve styku (pevné a tekuté odpady), nutno používat osobní ochranné prostředky (včetně pláště, ochranných brýlí, roušky a rukavic).

Rozmrazování v nemocniční lékárně

- Přípravek Upstaza se do lékárny dodává zmrazený a musí být uchováván ve vnějším obalu při teplotě ≤ -65 °C, dokud se nepřipravuje k použití.
- S přípravkem Upstaza je třeba zacházet asepticky za sterilních podmínek.
- Zmrazenou injekční lahvičku přípravku Upstaza nechte rozmrazit ve svislé poloze při pokojové teplotě, dokud obsah zcela nerozmrzne. Injekční lahvičku přibližně 3krát opatrně otočte dnem vzhůru. NEPROTŘEPÁVEJTE ji.
- Po promíchání přípravku Upstaza zkontrolujte. Pokud jsou v něm vidět částičky, je zakalený nebo změnil barvu, přípravek nepoužívejte.

Příprava před podáním

- Přeneste injekční lahvičku, injekční stříkačku, jehlu, uzávěr injekční stříkačky, štítek, sterilní sáčky nebo sterilní obaly (v souladu s nemocničním postupem pro přenášení a používání naplněných injekčních stříkaček na operačním sále) do biologické bezpečnostní skříně

(biological safety cabinet, BSC). Používejte sterilní rukavice a další osobní ochranné prostředky (včetně pláště, ochranných brýlí a roušky) podle běžného postupu pro práci v BSC.

- Otevřete 5ml injekční stříkačku (5ml polypropylenová injekční stříkačka s elastomerovým pístem bez latexu) a podle pokynů lékárny a místních předpisů ji označte jako přípravkem naplněnou stříkačku.
- Na injekční stříkačku nasadíte filtrační jehlu 18 nebo 19 G (jehla velikosti 18 nebo 19, 1,5 palce, z nerezové oceli, 5µm filtr).
- Do injekční stříkačky natáhněte celý objem lahvičky přípravku Upstaza. Obráťte injekční lahvičku a injekční stříkačku dnem vzhůru a podle potřeby jehlu částečně vytáhněte nebo nakloňte, abyste natáhli co nejvíce přípravku.
- Natáhněte do injekční stříkačky vzduch, aby se přípravek dostal z jehly do stříkačky. Z 5ml injekční stříkačky s přípravkem Upstaza opatrně sejměte jehlu. Vytlačujte z injekční stříkačky vzduch, dokud z ní neodstraníte všechny bublinky vzduchu, a poté ji uzavřete uzávěrem injekční stříkačky.
- Zabalte injekční stříkačku do jednoho sterilního plastového sáčku (nebo několika sáčků podle standardního nemocničního postupu) a vložte ji do vhodného sekundárního obalu (např. tvrdého plastového chladicího boxu) pro dodání na operační sál při pokojové teplotě. Injekční stříkačku je třeba začít používat (tj. připojit injekční stříkačku k infuzní pumpě a spustit plnění kanyly) do 6 hodin od zahájení rozmrazování přípravku.

Podání na operačním sále

- Injekční stříkačku s přípravkem Upstaza pevně připojte ke komorové kanyle SmartFlow.
- Injekční stříkačku s přípravkem Upstaza zapojte do infuzní pumpy kompatibilní s 5ml injekční stříkačkou Luer Lock. Pumpujte přípravek Upstaza infuzní pumpou rychlostí 0,003 ml/min, dokud se na špičce jehly neobjeví první kapka přípravku Upstaza. Zastavte pumpu a počkejte, dokud nebude vše připraveno na podání infuze.

Opatření pro likvidaci léčivého přípravku a pro případ náhodné expozice

- Je třeba se vyvarovat náhodné expozice eladokagenu exuparoveku, včetně kontaktu s kůží, očima a sliznicemi.
- V případě zasažení kůže je třeba postižené místo důkladně omývat vodou a mýdlem po dobu nejméně 5 minut. V případě zasažení očí je třeba postižené místo důkladně vyplachovat vodou po dobu nejméně 5 minut.
- V případě poranění jehlou je třeba postižené místo důkladně omýt vodou a mýdlem nebo dezinfekčním prostředkem.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek a odpadní materiál je třeba zlikvidovat v souladu s místními pokyny pro likvidaci farmaceutického odpadu. Případně uniklý přípravek se má setřít absorpční gázou a postižené místo ošetřit dezinfekčním roztokem a poté otřít ubrouskem s alkoholem.
- Po podání se riziko vylučování/uvolňování považuje za nízké. Doporučuje se, aby pečovatelé a rodiny pacientů byli poučeni o správných opatřeních pro zacházení s pacientovými tělesnými tekutinami a s odpadem a aby tato opatření dodržovali po dobu 14 dnů po podání eladokagenu exuparoveku (viz bod 4.4).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1653/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. července 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK
A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA
VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky

MassBiologics South Coast
1240 Innovation Way
Fall River
MA 02720
Spojené státy americké

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Upstaza na trh se v každém členském státě držitel registrace musí dohodnout s příslušným národním kontrolním úřadem na obsahu a formátu edukačního materiálu (tj. příručky pro chirurgy a příručky pro lékárny), včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a všech dalších aspektů programu.

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl přípravek Upstaza distribuován do vybraných léčebných center provádějících jeho podávání, kde budou kvalifikovanému personálu poskytnuty edukační materiály, včetně příručky k přípravku Upstaza pro chirurgy a příručky pro lékárny.

Léčebná centra budou vybírána podle těchto kritérií:

- Přítomnost neurochirurga se zkušenostmi se stereotaktickými neurochirurgickými operacemi, který je schopen podávat přípravek Upstaza, nebo spolupráce s takovým neurochirurgem.
- Přítomnost klinické lékárny schopné zpracovávat a připravovat přípravky genové terapie založené na adenoasociovaném viru.
- V lékárně léčebného centra jsou k dispozici mrazicí boxy s velmi nízkou teplotou (≤ -65 °C) pro uchovávání léčivého přípravku.

Má být rovněž poskytnuto školení a pokyny pro bezpečné zacházení s dotčenými materiály a jejich likvidaci po dobu 14 dnů po podání přípravku spolu s informacemi o vyloučení pacientů z darování krve, orgánů, tkání a buněk pro transplantaci po podání přípravku Upstaza.

Kvalifikovaný personál (tj. neurologové, neurochirurgové a lékárníci) v léčebných centrech má mít k dispozici edukační materiály:

- Schválený souhrn údajů o přípravku
- Edukační materiály pro chirurgy k podávání přípravku Upstaza, včetně popisu potřebného vybavení a materiálů a postupů potřebných ke stereotaktickému podání přípravku Upstaza. Příručka k přípravku Upstaza pro chirurgy má za cíl zajistit správné podání přípravku, aby se minimalizovala rizika spojená s postupem podání včetně úniku mozkomíšního moku.
- Edukační materiály pro lékárníky včetně informací o příjmu, uchovávání, výdeji, přípravě, vracení / nebo likvidaci přípravku Upstaza a vedení evidence o něm.

Před naplánováním výkonu projde zástupce společnosti PTC Therapeutics s neurochirurgem příručku k přípravku Upstaza pro chirurgy a s lékárníkem příručku pro lékárníky.

Pacienti a osoby, které o ně pečují, mají mít k dispozici tyto materiály:

- Příbalovou informaci, která má být k dispozici i v alternativních formátech (včetně velkého tisku a zvukového souboru).
- Kartu pacienta
 - k připomenutí preventivních opatření na minimalizaci rizika vylučování/uvolňování,
 - k připomenutí důležitosti následných kontrolních návštěv a hlášení nežádoucích účinků pacientovu lékaři,
 - k informování zdravotnických pracovníků, že pacient podstoupil genovou terapii, a k připomenutí důležitosti hlášení nežádoucích účinků,
 - k poskytnutí kontaktních údajů pro hlášení nežádoucích příhod.

• **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Kvalita Za účelem dalšího vyhodnocení konzistence procesu a zachování bezpečnosti pacienta žadatel předloží výsledky další šarže léčivé látky a další šarže konečného přípravku v rámci souběžného procesu validace včetně dat uchovávání při výrobě šarže konečného přípravku. Tyto údaje budou předloženy do 30. června 2023.	30. června 2023

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Studie AADC-1602(sledování klinických hodnocení): Za účelem další charakterizace dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku Upstaza u pacientů s deficitem dekarboxylázy aromatických L-aminokyselin (AADC) a se závažným fenotypem MAH předloží výsledky studie AADC-1602, 10letého sledování populace pacientů zařazených do klinických studií AADC-CU/1601, AADC-010 a AADC-011.	Předkládá jednou ročně při každoročním prodloužení Závěrečná zpráva: 30. června 2030
Studie PTC-AADC-MA-406 (registrační studie) Za účelem další charakterizace dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku Upstaza u pacientů s deficitem dekarboxylázy aromatických L-aminokyselin (AADC) se závažným fenotypem MAH provede a předloží výsledky studie PTC-AADC-MA-406, observační, multicentrické a dlouhodobé studie pacientů léčených globálně komerčním přípravkem na základě dat z registru podle odsouhlaseného protokolu	Předkládá jednou ročně při každoročním prodloužení

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vektorů genomu/ 0,5 ml infuzní roztok
eladocagenum exuparvovecum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

0,5 ml roztoku obsahuje eladocagenum exuparvovecum $2,8 \times 10^{11}$ vektorů genomu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid draselný, chlorid sodný, dihydrogenfosforečnan draselný,
hydrogenfosforečnan sodný, poloxamer 188, voda pro injekci. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K jednorázovému podání oboustrannou intraputaminální infuzí na dvou místech v každém putamen.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intraputaminální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze k jednorázovému použití.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte zmrazené při teplotě ≤ -65 °C.
Injekční lahvičku uchovávejte ve vnějším obalu.
Po rozmrazení použijte přípravek do 6 hodin. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužité léčivo zlikvidujte.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikovaný virus.

Zlikvidujte v souladu s místním pokynem pro farmaceutický odpad.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PTC Therapeutics International Limited

70 Sir John Rogerson's Quay

Dublin 2

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU1/22/1653/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vg / 0,5 ml infuzní roztok
eladocagenum exuparvovecum
Intraputaminální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vektorů genomu/ 0,5 ml infuzní roztok eladocagenum exuparovecum

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky, je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než bude tento přípravek Vám nebo Vašemu dítěti podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři Vašeho dítěte nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Upstaza a k čemu se používá
2. Co máte vědět, než bude přípravek Upstaza Vám nebo Vašemu dítěti podán
3. Jak bude přípravek Upstaza Vám nebo Vašemu dítěti podán
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Upstaza uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Upstaza a k čemu se používá

Co je přípravek Upstaza

Přípravek Upstaza je léčivý přípravek pro genovou terapii, který obsahuje léčivou látku eladokagen exuparovek.

K čemu se přípravek Upstaza používá

Přípravek Upstaza se používá k léčbě pacientů ve věku 18 měsíců a starších s nedostatkem bílkoviny zvané dekarboxyláza aromatických L-aminokyselin (AADC). Tato bílkovina je nezbytná pro tvorbu určitých látek, které nervový systém těla potřebuje ke správné činnosti.

Deficit AADC je dědičné onemocnění způsobené mutací (změnou) genu, který řídí tvorbu AADC (nazývaného také gen *dopa-dekarboxylázy* neboli *DDC*). Onemocnění brání vývoji nervového systému dítěte, což znamená, že se mnohé tělesné funkce včetně pohybu, jídla, dýchání, řeči a duševních schopností nevyvíjejí v dětství správně.

Jak funguje přípravek Upstaza

Léčivá látka přípravku Upstaza, eladokagen exuparovek, je typ viru zvaného adenoasociovaný virus, který byl upraven tak, aby obsahoval správně fungující kopii genu *DDC*. Přípravek Upstaza se podává infuzí (kapačkou) do oblasti mozku zvané putamen, kde se tvoří AADC. Adenoasociovaný virus umožňuje genu *DDC* proniknout do mozkových buněk. Přípravek Upstaza tak umožňuje buňkám produkovat AADC a tělo si pak může vytvářet látky, které nervový systém potřebuje.

Adenoasociovaný virus použitý k přenosu genu nezpůsobuje onemocnění u lidí.

2. Co máte vědět, než bude přípravek Upstaza Vám nebo Vašemu dítěti podán

Přípravek Upstaza Vám nebo Vašemu dítěti nebude podán:

- jestliže je Vaše dítě alergické na eladokagen exuparvovek nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

- Jeden měsíc po léčbě přípravkem Upstaza se mohou objevit nebo zhoršit mírné nebo středně závažné nekontrolovatelné trhavé pohyby (nazývané dyskineze) nebo poruchy spánku (potíže s usínáním) a mohou přetrvávat i několik měsíců. Lékař rozhodne, zda bude nutné takové účinky u Vás nebo Vašeho dítěte nějak léčit.
- Lékař bude Vás nebo Vaše dítě sledovat, zda nedošlo ke komplikacím po léčbě přípravkem Upstaza, např. k úniku tekutiny obklopující mozek, meningitidě (zánětu mozkových blan) nebo encefalitidě (zánětu mozku).
- Během dnů následujících po operaci bude lékař Vás nebo Vaše dítě sledovat, zda nedošlo k jakýmkoli sekundárním komplikacím v důsledku operace nebo celkové anestezie. Některé příznaky onemocnění se mohou během této doby zesílit.
- Některé specifické příznaky deficitu AADC mohou přetrvávat i po léčbě, jsou jimi například vliv na náladu, pocení nebo tělesná teplota.
- Po léčbě se některé léky mohou dostat do Vašich tělesných tekutin nebo tekutin Vašeho dítěte (např. slz, krve, nosního sekretu a mozkomíšního moku); tento jev se nazývá vylučování nebo uvolňování. Dítě a jeho pečovatel (zejména pokud se jedná o těhotnou nebo kojící ženu nebo osobu s oslabeným imunitním systémem), mají používat rukavice a použité obvazy a další odpadní materiál se slzami a nosními sekrety mají před vyhozením uložit do uzavřených sáčků. Tato opatření je třeba dodržovat po dobu 14 dnů.
- Vy nebo Vaše dítě nesmíte po léčbě přípravkem Upstaza darovat krev, orgány, tkáň ani buňky k transplantaci, protože Upstaza je přípravek genové terapie.

Děti a dospívající

Přípravek Upstaza **nebyl** zkoumán u dětí mladších 18 měsíců. Zkušenosti u pacientů ve věku 12 let a starších jsou omezené.

Další léčivé přípravky a přípravek Upstaza

Informujte lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná bude užívat.

Vy a Vaše dítě může podstupovat běžná dětská očkování.

Těhotenství, kojení a plodnost

Účinky tohoto přípravku na těhotenství a na plod v matčině těle nejsou známy.

Přípravek Upstaza nebyl zkoumán u kojících žen.

Nejsou k dispozici žádné informace o vlivu přípravku Upstaza na mužskou nebo ženskou plodnost.

Přípravek Upstaza obsahuje sodík a draslík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

3. Jak bude přípravek Upstaza Vám nebo Vašemu dítěti podán

- Přípravek Upstaza Vám nebo Vašemu dítěti bude podán na operačním sále neurochirurgem se zkušenostmi s operacemi mozku.
- Přípravek Upstaza se podává v anestezii. Neurochirurg, který bude Vás nebo Vaše dítě operovat, Vám anestezii a způsob jejího podání vysvětlí.
- Před podáním přípravku Upstaza udělá neurochirurg Vám nebo Vašemu dítěti do lebky dva malé otvory, na každé straně jeden.
- Poté bude těmito otvory podán přípravek Upstaza do čtyř míst ve Vašem mozku nebo mozku Vašeho dítěte v oblasti zvané putamen.
- Po infuzi budou oba otvory uzavřeny a Vy nebo Vaše dítě podstoupí zobrazovací vyšetření mozku.
- Vy nebo Vaše dítě bude muset zůstat několik dnů v nemocnici nebo v její blízkosti, aby bylo možné sledovat zotavování a případné nežádoucí účinky operace nebo anestezie.
- Lékař Vás nebo Vaše dítě prohlédne v nemocnici dvakrát, jednou asi 1 týden po operaci a poté 3 týdny po operaci a bude dál sledovat zotavování a případné nežádoucí účinky operace a léčby.

Jestliže Vy nebo Vaše dítě dostalo více přípravku Upstaza, než mělo

Vzhledem k tomu, že tento lék podává Vám nebo Vašemu dítěti lékař, je nepravděpodobné, že by Vám nebo Vašemu dítěti bylo podáno příliš velké množství. Pokud k tomu přesto dojde, lékař bude podle potřeby léčit příznaky.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U přípravku Upstaza se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Dyskineze (nekontrolovatelné trhavé pohyby)
- Nespavost (potíže s usínáním), podrážděnost

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Zvýšená tvorba slin

Při výkonu k podávání přípravku Upstaza se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Nízký počet červených krvinek (anemie)
- Únik tekutiny obklopující mozek (tzv. mozkomíšního moku) (možné příznaky: bolest hlavy, pocit na zvracení a zvracení, bolest nebo ztuhlost šíje, změna sluchu, pocit nerovnováhy, závrať nebo vertigo)

Následující nežádoucí účinky mohou nastat během dalších 2 týdnů po operaci při podávání přípravku Upstaza buď kvůli anestezii nebo účinkům po chirurgickém výkonu:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Krvácení do trávicího traktu, průjem
- Horečka, abnormální zvuky při dýchání
- Zápal plic
- Nízká hladina draslíku v krvi

- Podrážděnost
- Hypotenze (nízký krevní tlak)

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Cyanóza (namodralé zbarvení kůže způsobené nedostatkem kyslíku v krvi)
- Tvorba vředů v ústech
- Hypotermie (nízká tělesná teplota)
- Gastroenteritida
- Dyskineze (nekontrolovatelné trhavé pohyby)
- Respirační selhání
- Proleženina, plenková vyrážka, vyrážka
- Vytržení zubu
- Hypovolemický šok (závažná ztráta krve nebo tělních tekutin)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Upstaza uchovávat

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře.

Přípravek Upstaza bude uchováván v nemocnici. Musí být uchováván a převážen zmrazený při teplotě ≤ -65 °C. Před použitím se rozmrazí a po rozmrazení se musí použít do 6 hodin. Nesmí se znovu zmrazit.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za zkratkou EXP.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Upstaza obsahuje

- Léčivou látkou je eladocagenenum exuparvovecum. 0,5 ml roztoku obsahuje eladocagenum exuparvovecum. $2,8 \times 10^{11}$ vg

Dalšími složkami jsou chlorid draselný, chlorid sodný, dihydrogenfosforečnan draselný, hydrogenfosforečnan sodný, poloxamer 188, voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Upstaza obsahuje sodík a draslík“).

Jak přípravek Upstaza vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Upstaza je čirý až mírně neprůhledný, bezbarvý až slabě bílý infuzní roztok dodávaný v bezbarvé skleněné injekční lahvičce.

Krabička obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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. (Irsko) +353 (0)1 447 5165 medinfo@ptcbio.com	FR PTC Therapeutics France Tel: +33(0)1 76 70 10 01 medinfo@ptcbio.com
---	--

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pokyny pro přípravu, podání, opatření, která se použijí v případě náhodné expozice a likvidaci přípravku Upstaza

Jedna injekční lahvička je pouze na jedno použití. Tento léčivý přípravek se smí podávat pouze pomocí komorové kanyly SmartFlow.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikovaný virus. Během přípravy, podávání a likvidace eladokagenu exuparvoveku je při nakládání s ním a s materiály, které byly s přípravkem ve styku (pevné a tekuté odpady), třeba používat osobní ochranné prostředky (včetně pláště, ochranných brýlí, roušky a rukavic).

Rozmrazování v nemocniční lékárně

- Přípravek Upstaza se do lékárny dodává zmrazený a musí být uchováván ve vnějším obalu při teplotě ≤ -65 °C, dokud se nepřipravuje k použití.
- S přípravkem Upstaza je třeba zacházet asepticky za sterilních podmínek.
- Zmrazenou injekční lahvičku přípravku Upstaza nechte rozmrazit ve svislé poloze při pokojové teplotě, dokud obsah zcela nerozmrzne. Injekční lahvičku přibližně 3krát opatrně otočte dnem vzhůru. NEPROTŘEPÁVEJTE JI.
- Po promíchání přípravek Upstaza zkontrolujte. Pokud jsou v něm vidět částičky, je zakalený nebo změní barvu, přípravek nepoužívejte.

Příprava před podáním

- Přeneste injekční lahvičku, injekční stříkačku, jehlu, uzávěr injekční stříkačky, štítek, sterilní sáčky nebo sterilní obaly (v souladu s nemocničním postupem pro přenášení a používání naplněných injekčních stříkaček na operačním sále) a do biologické bezpečnostní skříně (biological safety cabinet, BSC). Používejte sterilní rukavice a další osobní ochranné prostředky (včetně pláště, ochranných brýlí a roušky) podle běžného postupu pro práci s BSC.
- Otevřete 5ml injekční stříkačku (5ml polypropylenová injekční stříkačka, s elastomerovým pístem bez latexu) a podle pokynů lékárny a místních předpisů ji označte jako přípravkem naplněnou stříkačku.
- Na injekční stříkačku nasadíte filtrační jehlu 18 nebo 19 G (jehla velikosti 18 nebo 19, 1,5 palce, z nerezové oceli, 5µm filtr).
- Do injekční stříkačky natáhněte celý objem injekční lahvičky přípravku Upstaza. Obraťte injekční lahvičku a injekční stříkačku dnem vzhůru a podle potřeby jehlu částečně vytáhněte nebo nakloňte, abyste natáhli co nejvíce přípravku.
- Natáhněte do injekční stříkačky vzduch, aby se přípravek dostal z jehly do stříkačky. Z 5ml injekční stříkačky s přípravkem Upstaza opatrně sejměte jehlu. Vytlačujte z injekční stříkačky vzduch, dokud z ní neodstraníte všechny bublinky vzduchu, a poté ji uzavřete uzávěrem injekční stříkačky.
- Zabalte injekční stříkačku do jednoho sterilního plastového sáčku (nebo několika sáčků podle standardního nemocničního postupu) a vložte ji do vhodného sekundárního obalu (např. tvrdého plastového chladicího boxu) pro dodání na operační sál při pokojové teplotě. Injekční stříkačku je třeba začít používat (tj. připojit injekční stříkačku k infuzní pumpě a spustit plnění kanyly) do 6 hodin od zahájení rozmrazování přípravku.

Podání na operačním sále

- Injekční stříkačku s přípravkem Upstaza pevně připojte ke komorové kanyle SmartFlow.
- Injekční stříkačku s přípravkem Upstaza zapojte do infuzní pumpy kompatibilní s 5ml injekční stříkačkou. Pumpujte přípravek Upstaza infuzní pumpou rychlostí 0,003 ml/min, dokud se na špičce jehly neobjeví první kapka přípravku Upstaza. Zastavte pumpu a počkejte, dokud nebude vše připraveno na podání infuze.

Opatření pro likvidaci léčivého přípravku a pro případ náhodné expozice

- Je třeba se vyvarovat náhodné expozice eladokagenu exuparvoveku, včetně kontaktu s kůží, očima a sliznicemi.
- V případě zasažení kůže je třeba postižené místo důkladně omývat vodou a mýdlem po dobu nejméně 5 minut. V případě zasažení očí je třeba postižené místo důkladně vyplachovat vodou po dobu nejméně 5 minut.
- V případě poranění jehlou je třeba postižené místo důkladně omýt vodou a mýdlem nebo dezinfekčním prostředkem. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek a odpadní materiál je třeba zlikvidovat v souladu s místními pokyny pro likvidaci farmaceutického odpadu.
- Případně uniklý přípravek se má setřít absorpční gázou a postižené místo ošetřit dezinfekčním roztokem a poté otřít ubrouskem s alkoholem.
- Po podání se riziko vylučování/uvolňování považuje za nízké. Doporučuje se, aby pečovatelé a rodiny pacientů byli poučeni o správných opatřeních pro zacházení s pacientovými tělesnými tekutinami a s odpadem a aby tato opatření dodržovali po dobu 14 dnů po podání eladokagenu exuparvoveku (viz SPC bod 4.4).

Dávkování

Přípravek musí být podáván kvalifikovaným neurochirurgem za kontrolovaných aseptických podmínek v centru, které se specializuje na stereotaktickou neurochirurgii.

Pacienti budou dostávat celkovou dávku $1,8 \times 10^{11}$ vg formou čtyř infuzí o objemu 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (dvě na putamen).

Dávkování je stejné pro celou populaci, pro niž platí indikace.

Způsob podání

Intraputaminální podání.

Podávání přípravku Upstaza může způsobit únik mozkomíšního moku po zákroku. Pacienti léčení přípravkem Upstaza musejí být po podání pečlivě sledováni.

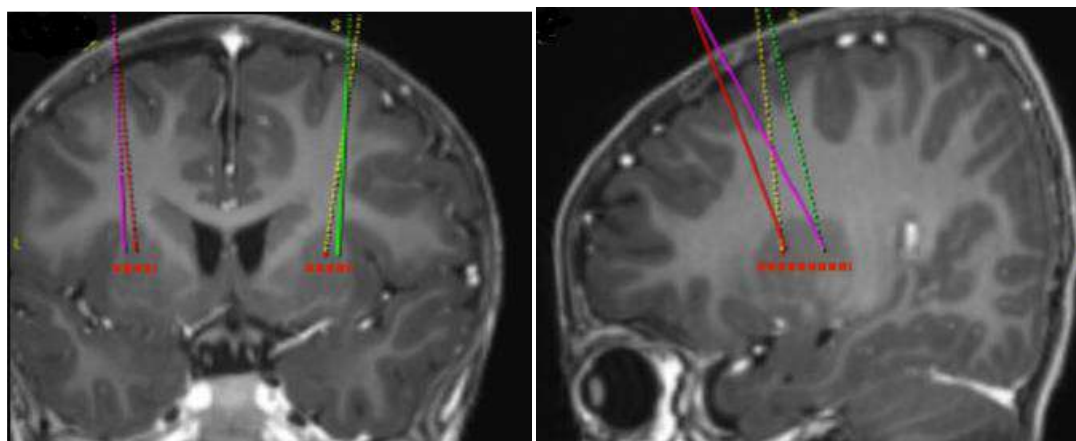
Neurochirurgické podávání

Jednorázová injekční lahvička přípravku Upstaza se podává oboustrannou intraputaminální infuzí během jednoho chirurgického výkonu na dvou místech v každém putamen. Podávají se čtyři samostatné infuze stejného objemu do pravého předního putamen, pravého zadního putamen, levého předního putamen a levého zadního putamen.

Při podávání přípravku Upstaza postupujte podle těchto kroků:

- Cílová místa infuze jsou definována podle standardních stereotaktických neurochirurgických postupů. Přípravek Upstaza se podává jako oboustranná infuze (2 infuze na putamen) intrakraniální kanylou. Konečné 4 cíle pro každou trajektorii mají být definovány 2 mm dorzálně od předního a zadního cílového bodu (nad ním) ve středohorizontální rovině (obrázek 1).

Obrázek 1 Čtyři cílové body pro podání infuze



- Po dokončení stereotaktického zaměření se na lebce označí vstupní bod. Chirurgický přístup se má provést přes lebeční kost a tvrdou plenu mozkovou.
- Infuzní kanyla se umístí na určené místo v putamen pomocí stereotaktických nástrojů podle naplánovaných trajektorií. Připomínáme, že infuzní kanyla se zavádí a infuze se provádí pro každé putamen zvlášť.
- Infuze přípravku Upstaza se podává rychlostí 0,003 ml/min do každého ze 2 cílových bodů v každém putamen. Do každého místa v putamen se podává 0,08 ml přípravku Upstaza, což představuje 4 infuze o celkovém objemu 0,320 ml (neboli $1,8 \times 10^{11}$ vg).
- Od prvního cílového místa se kanyla zavede vrtaným otvorem do putamen a poté se pomalu vytahuje a 0,08 ml přípravku Upstaza se rozvádí po plánované trajektorii, aby se optimalizovala distribuce po putamen.
- Po první infuzi se kanyla vytáhne a znovu zavede do dalšího cílového bodu a tentýž postup se pak opakuje pro zbývající 3 cílové body (přední a zadní část každého putamen).

- Po standardním neurochirurgickém uzavření pak pacient podstoupí pooperační vyšetření počítačovou tomografií k ověření, zda nedošlo ke komplikacím (tj. krvácení).
- Pacient se musí minimálně 48 hodin po výkonu zdržovat v blízkosti zdravotnického zařízení, v němž byl zákrok proveden. Po výkonu se může pacient na doporučení ošetřujícího lékaře vrátit domů. Následnou péči po výkonu má řídit doporučující dětský neurolog spolu s neurochirurgem. Kontrolní vyšetření má pacient podstoupit 7 dnů po zákroku k ověření, zda se nerozvíjejí nějaké komplikace. Další kontrolní návštěva se má uskutečnit o 2 týdny později (tj. 3 týdny po operaci) k monitorování zotavení po výkonu a výskytu nežádoucích účinků.
- Pacientům se nabídne zařazení do registru, aby bylo možné pokračovat v hodnocení dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti léčby v běžných podmínkách klinické praxe.