

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Upstaza  $2,8 \times 10^{11}$  vektorskih genoma (vg)/0,5 ml otopina za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### 2.1 Opći opis

Eladokagen eksuparvovek je lijek za gensku terapiju koji izražava ljudski enzim dekarboksilazu aromatskih L-aminokiselina (engl. *human aromatic L-amino acid decarboxylase*, hAADC). To je vektor zasnovan na nereplicirajućem rekombinantnom adeno-povezanom virusu serotipa 2 (AAV2) koji sadrži cDNA ljudske dopa dekarboksilaze (DDC) pod kontrolom neposrednog ranog promotora citomegalovirusa.

Eladokagen eksuparvovek proizvodi se u stanicama bubrega ljudskog embrija tehnologijom rekombinantne DNA.

### 2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedna jednodozna bočica sadrži  $2,8 \times 10^{11}$  vg eladokagen eksuparvoveka u 0,5 ml otopine koja se može izvući. Jedan ml otopine sadrži  $5,6 \times 10^{11}$  vg eladokagen eksuparvoveka.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Nakon odmrzavanja iz zamrznutog, otopina za infuziju je bistra do blago neprozirna, bezbojna do bjelkasta tekućina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Upstaza je indicirana za liječenje bolesnika u dobi od 18 mjeseci i starijih s kliničkom, molekularnom i genetski potvrđenom dijagnozom nedostatka dekarboksilaze aromatskih L-aminokiselina (AADC) i s teškim fenotipom (vidjeti dio 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora provesti u centru koji je specijaliziran za stereotaktičku neurokirurgiju, i mora ga provesti kvalificirani neurokirurg u kontroliranim aseptičnim uvjetima.

#### Doziranje

Bolesnici će primiti ukupnu dozu od  $1,8 \times 10^{11}$  vg isporučenu kao četiri infuzije od 0,08 ml ( $0,45 \times 10^{11}$  vg) (dvije po putamenu).

Doziranje je isto za cijelu populaciju obuhvaćenu indikacijom.

## Posebne populacije

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost eladokagen eksuparoveka u djece mlađe od 18 mjeseci nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Iskustvo u bolesnika u dobi od 12 godina i starijih je ograničeno. Sigurnost i djelotvornost eladokagen eksuparoveka u ovih bolesnika nisu utvrđene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1. Nije potrebno uzimati u obzir prilagodbu doze.

### *Oštećenje funkcije jetre ili bubrega*

Sigurnost i djelotvornost eladokagen eksuparoveka u bolesnika s oštećenjem jetre i bubrega nisu procijenjene.

### *Imunogeničnost*

Nema podataka o sigurnosti ni djelotvornosti za bolesnike čije su razine neutralizirajućih antitijela za AAV2 prije liječenja bile > 1:20 (vidjeti dio 4.4).

## Način primjene

Intraputaminalna primjena.

### *Priprema*

Upstaza je sterilna otopina za infuziju koja zahtijeva odmrzavanje i pripremu u bolničkoj ljekarni prije primjene.

Za detaljne upute o pripremi, primjeni, mjerama koje treba poduzeti u slučaju slučajnog izlaganja lijeku Upstaza i za njegovo odlaganje vidjeti dio 6.6.

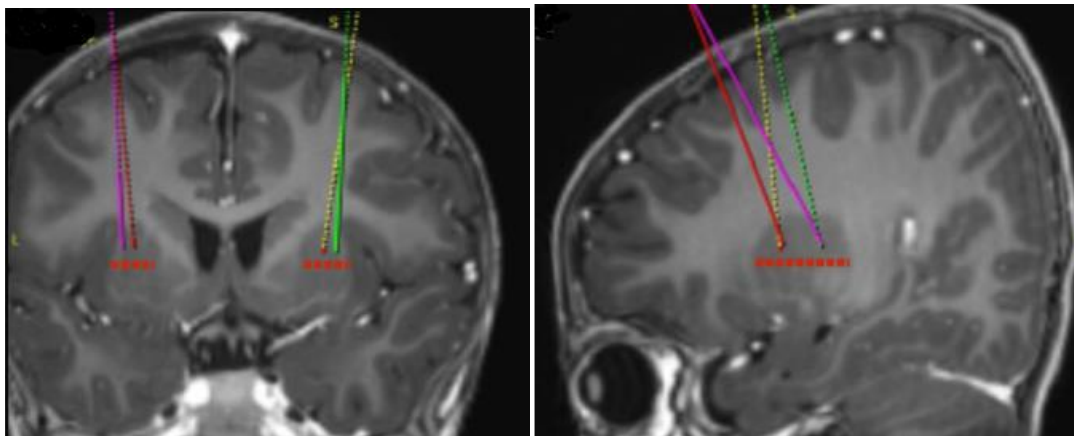
### *Neurokirurška primjena*

Upstaza je bočica za jednokratnu uporabu koja se daje putem bilateralne intraputaminalne infuzije u jednoj kirurškoj sesiji na dva mjesta po putamenu. Četiri zasebne infuzije jednakog volumena provode se na desnom prednjem putamenu, desnom stražnjem putamenu, lijevom prednjem putamenu i lijevom stražnjem putamenu.

Za upute o pripremi za infuziju lijeka Upstaza u kirurškoj sali vidjeti dio 6.6.

Ciljna mjesta za primjenu infuzije definirana su standardnom stereotaktičkom neurokirurškom praksom. Upstaza se primjenjuje kao bilateralna infuzija (2 infuzije po putamenu) intrakranijalnom kaniplom. Završna 4 cilja za svaku putanju treba definirati kao 2 mm dorzalno do (iznad) prednjih i stražnjih ciljnih točaka u srednjoj horizontalnoj ravnini (slika 1).

**Slika 1** Četiri ciljne točke za mjesta primjene infuzije



- Nakon dovršetka stereotaktičke registracije, mora se označiti ulazna točka na lubanji. Treba obaviti kirurški pristup kroz kost lubanje i duru mater.
- Infuzijska kanila postavlja se na označenu točku u putamenu pomoću stereotaktičkih alata na temelju planiranih putanja. Napominjemo da se za svaki putamen odvojeno postavlja infuzijska kanila i provodi infuzija.
- Upstaza se primjenjuje infuzijom brzinom od 0,003 ml/min u svaku od 2 ciljne točke u svakom putamenu; 0,08 ml lijeka Upstaza daje se infuzijom po putaminalnom mjestu što rezultira s 4 infuzije ukupnog volumena od 0,320 ml (ili  $1,8 \times 10^{11}$  vg).
- Počevši od prvog ciljnog mjesta, kanila se umeće kroz otvor u lubanji u putamen, a zatim se polagano povlači, distribuirajući 0,08 ml lijeka Upstaza preko planirane putanje kako bi se optimizirala distribucija cijelim putamenom.
- Nakon prve infuzije, kanila se povlači, a zatim ponovno umeće u sljedeću ciljnu točku, ponavljajući isti postupak za ostale 3 ciljne točke (prednje i stražnje svakog putamena).
- Nakon standardnih neurokirurških postupaka zatvaranja, bolesniku se provodi postoperativna kompjuterizirana tomografija kako bi se osiguralo da nema komplikacija (tj. krvarenja).
- Bolesnik mora ostati u blizini bolnice gdje je obavljen postupak najmanje 48 sati nakon zahvata. Na osnovi savjeta ordinirajućeg liječnika bolesnik se može vratiti kući nakon postupka. Skrb nakon liječenja trebao bi voditi pedijatrijski neurolog i s neurokirurgom. Bolesnik treba obaviti prvo praćenje 7 dana nakon operacije kako bi se osiguralo da nema komplikacija. Drugi posjet praćenja treba provesti 2 tjedna kasnije (tj. 3 tjedna nakon operacije) za praćenje postoperativnog oporavka i pojave štetnih događaja.
- Bolesnicima će se ponuditi uključivanje u registar radi daljnje procjene dugoročne sigurnosti i učinkovitosti liječenja u normalnim uvjetima kliničke prakse.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Za pripremu i infuziju lijeka Upstaza uvijek treba primjenjivati odgovarajuće aseptičke tehnike.

## Praćenje

Bolesnike koji su podvrgnuti genskoj terapiji treba pomno pratiti u pogledu komplikacija povezanih s postupkom, komplikacija povezanih s osnovnom bolešću i rizika povezanih s općom anestezijom tijekom perioperativnog razdoblja. Bolesnici mogu doživjeti egzacerbaciju simptoma osnovnog nedostatka AADC-a kao rezultat kirurškog zahvata i anestezije (vidjeti dio 4.8).

Autonomni i serotoninergički simptomi AADC-a mogu ustrajati nakon liječenja eladokagen eksuparvovekom.

## Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

## Imunogeničnost

Iskustva s eladokagen eksuparvovekom u bolesnika s razinama anti-AAV2 antitijela > 1:20 prije liječenja nisu dostupna.

## Curenje cerebrospinalne tekućine

Cerebrospinalna tekućina (engl. *cerebrospinal fluid*, CSF) curi kada dođe do rascjepa ili pukotine u ovojnica oko mozga ili leđne moždine, što omogućuje CSF-u da izađe. Upstaza se daje dvostranom intraputaminskom infuzijom uporabom izvedenih otvora, stoga može doći do curenja CSF-a nakon operativnog zahvata. Bolesnike koji se liječe eladokagen eksuparvovekom, nakon primjene treba pažljivo motriti u vezi s curenjem CSF-a, posebice u vezi s rizikom od meningitisa i encefalitisa.

## Diskinezija

Bolesnici s nedostatkom AADC-a mogu imati povećanu osjetljivost na dopamin zbog njihovog kroničnog nedostatka dopamina. Nakon liječenja eladokagen eksuparvovekom povećanje diskinezije prijavljeno je u 24/28 bolesnika (vidjeti dio 4.8). Povećanje diskinezije zbog ove osjetljivosti na dopamin općenito počinje 1 mjesec nakon primjene genske terapije i postupno se smanjuje tijekom nekoliko mjeseci. Primjena antagonista dopamina (risperidon) može se razmotriti radi kontrole simptoma diskinezije (vidjeti dio 5.1).

## Opasnost od izlučivanja

Smatra se da je rizik od izlučivanja ovog lijeka nizak zbog vrlo ograničene sistemske distribucije eladokagen eksuparvoveka (vidjeti dio 5.2). Kao mjera predostrožnosti, bolesnicima/njegovateljima treba savjetovati da na odgovarajući način rukuju otpadnim materijalom nastalim od zavoja i/ili bilo kakvih izlučevina (suze, krv, nazalne izlučevine i CSF), što može uključivati skladištenje otpadnog materijala u hermetički zatvorenim vrećicama prije odlaganja, a bolesnici/njegovatelj nose rukavice pri promjeni zavoja i odlaganju otpada. Ove mjere opreza pri rukovanju treba slijediti tijekom 14 dana nakon primjene eladokagen eksuparvoveka. Preporučuje se da bolesnici/njegovatelj nose rukavice prilikom previjanja i odlaganja otpada, posebno u slučaju trudnoće, dojenja ili imunodeficijencije njegovatelja.

## Doniranje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici liječeni lijekom Upstaza ne smiju donirati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju.

## Sadržaj natrija i kalija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Ne očekuje se interakcija zbog vrlo ograničene sistemske distribucije eladokagen eksuparoveka.

##### Cijepljenja

Plan cijepljenja treba se nastaviti kao i obično.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Na temelju nedostatka sistemske izloženosti i zanemarive biodistribucije u gonade, rizik za prijenos zametnom linijom je nizak.

##### Trudnoća

Nema podataka o primjeni eladokagen eksuparoveka u trudnica. Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama s eladokagen eksuparovekom (vidjeti dio 5.3).

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se eladokagen eksuparovek u majčino mlijeko. Eladokagen eksuparovek ne apsorbira se sustavno nakon intraputaminalne primjene i ne očekuje se učinak na dojenje novorođenčad/dojenčad.

##### Plodnost

Nema dostupnih kliničkih ili nekliničkih podataka koji se odnose na učinak eladokagen eksuparoveka na plodnost.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nije značajno.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti zabilježeni su u 3 otvorena klinička ispitivanja u kojima je eladokagen eksuparovek primijenjen na 28 bolesnika s nedostatkom AADC-a u dobi od 19 mjeseci do 8,5 godina u vrijeme doziranja. Bolesnici su praćeni tijekom medijana od 52,3 mjeseca (minimalno 3,1 mjesec do najviše 9,63 godine). Najčešća nuspojava bila je diskinezija; prijavljena je u 24 (85,7 %) bolesnika, a prevladavala je tijekom prva 2 mjeseca nakon liječenja.

##### Tablični popis nuspojava

Nuspojave su prijavljene u tablici 1. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1 Nuspojave koje su se pojavile kod  $\geq 2$  bolesnika u 3 otvorena klinička ispitivanja (n = 28)**

Klasifikacija organskih sustava	vrlo često	često
Psihijatrijski poremećaji	početna nesanica, razdražljivost	
Poremećaji živčanog sustava	diskinezija	
Poremećaji probavnog sustava		hipersekreција sline

**Tablica 2 Nuspojave povezane s neurokirurškim zahvatom koje su se pojavile kod  $\geq 2$  bolesnika u 3 otvorena klinička ispitivanja (n = 28)**

Kategorija nuspojave	vrlo često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija
Poremećaji živčanog sustava	curenje cerebrospinalne tekućine <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Može uključivati pseudomeningokelu

**Tablica 3 Nuspojave povezane s anestezijom i postoperativne nuspojave koje su se pojavile kod  $\geq 2$  bolesnika u roku od  $\leq 2$  tjedna nakon primjene, u 3 otvorena klinička ispitivanja (n = 28)**

Kategorija nuspojave	vrlo često	često
Infekcije i infestacije	pneumonija	gastroenteritis
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalijemija	
Psihijatrijski poremećaji	razdražljivost	
Poremećaji živčanog sustava		diskinezija
Srčani poremećaji		cijanoza
Krvožilni poremećaji	hipotenzija	hipovolemički šok
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		zatajenje disanja
Poremećaji probavnog sustava	hemoragija gornjeg probavnog sustava, proljev	ulceracije u ustima
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		dekubitalni ulkus, dermatitis od pelena, osip
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija abnormalni respiratorni zvukovi	hipotermija
Operativni i medicinski postupci		ekstrakcija zuba

### Opis odabranih nuspojava

#### *Diskinezija*

Događaji diskinezije prijavljeni su u 24 (85,7 %) ispitanika (vidjeti dio 4.4).

Od 35 događaja diskinezije, 33 događaja bila su blaga do umjerena, a 2 su bila teška. Većina događaja povukla se nakon približno 2 mjeseca, a svi su se povukli unutar 7 mjeseci. Srednja vrijednost vremena do nastupa diskinezije bila je 25,8 dana nakon primanja genske terapije. Događaji diskinezije bili su liječeni uobičajenom medicinskom skrbi, kao što je liječenje antidopaminergicima.

#### *Imunogeničnost*

Titar protutijela protiv AAV2 izmjeren je u kliničkim ispitivanjima prije i nakon primanja genske terapije. Svi bolesnici koji su primali eladokagen eksuparvovek imali su titar anti-AAV2 protutijela od ili ispod 1:20 prije liječenja. Nakon liječenja, većina ispitanika (n = 18) imala je pozitivne nalaze na anti-AAV2 protutijela barem jednom unutar prvih 12 mjeseci. Općenito, razine protutijela su se s vremenom stabilizirale ili smanjile. Nije bilo posebnog programa praćenja u svrhu opažanja mogućih

reakcija imunogeničnosti ni u jednom od kliničkih ispitivanja, ali nije prijavljeno da je prisutnost anti-AAV2 protutijela u kliničkim ispitivanjima bila povezana s povećanjem težine ili broja nuspojava ili smanjenom djelotvornošću.

Iskustva s eladokagen eksuparvovekom u bolesnika s razinama anti-AAV2 antitijela > 1:20 prije liječenja nisu dostupna.

Nije se mjerila imunološka reakcija na transgene i stanični imunološki odgovor.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## **4.9 Predoziranje**

Ne postoje klinička iskustva s predoziranjem eladokagen eksuparvovekom. U slučaju predoziranja, savjetuje se simptomatsko i suportivno liječenje, kako ordinirajući liječnik smatra potrebnim. Preporučuje se pažljivo kliničko promatranje i praćenje laboratorijskih parametara (uključujući kompletnu krvnu sliku uz diferencijalnu i sveobuhvatni metabolički panel) za sustavni imunološki odgovor. Za upute u slučaju slučajnog izlaganja vidjeti dio 6.6.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, Enzimi; ATK oznaka: A16AB26

#### Mehanizam djelovanja

Nedostatak AADC-a urođena je pogreška neurotransmitterske biosinteze s autosomnim recesivnim nasljeđivanjem u genu dopa dekarboksilaze (*DDC*). *DDC* gen kodira AADC enzim koji pretvara L-3,4-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) u dopamin. Mutacije u *DDC* genu rezultiraju smanjenjem ili odsutnošću aktivnosti AADC enzima, uzrokujući smanjenje razina dopamina i neuspjeh kod većine bolesnika s nedostatkom AADC-a u postizanju razvojnih prekretnica.

Eladokagen eksuparvovek genska je terapija temeljena na rekombinantnom AAV2 vektoru koji sadrži ljudski cDNA za *DDC* gen. Nakon infuzije u putamen, lijek uzrokuje ekspresiju AADC enzima i naknadnu proizvodnju dopamina te posljedično razvoj motoričke funkcije u liječenih bolesnika s nedostatkom AADC-a.

#### Farmakodinamički učinci

*Unos L-6-[<sup>18</sup>F] fluoro-3, 4-dihidroksifenilalanina (<sup>18</sup>F-DOPA) u središnji živčani sustav (SŽS)*  
Mjerenje unosa <sup>18</sup>F-DOPA u putamen snimanjem pozitronskom emisijском tomografijom (PET) nakon liječenja objektivno je mjerenje proizvodnje dopamina *de novo* u mozgu i procjenjuje uspjeh i stabilnost transdukcije AADC gena tijekom vremena. Većina bolesnika pokazala je malo kontinuirano povećanje unosa specifično za PET. Povećanje je bilo vidljivo već nakon 6 mjeseci, došlo je do daljnjeg povećanja 12 mjeseci nakon liječenja te se zadržalo najmanje 5 godina.



**Tabela 4 Unos specifičan za PET nakon liječenja eladokagen eksuparvovekom (ispitivanja AADC-010, AADC-011)**

Vremenska točka	Početna vrijednost (n = 20)	Promjena od početne vrijednosti 12. mjesec (n = 17)	Promjena od početne vrijednosti 24. mjesec (n = 15)	Promjena od početne vrijednosti 60. mjesec (n = 4)
Unos specifičan za PET	0,27	0,32	0,36	0,39

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinkovitost genske terapije lijekom Upstaza ocijenjena je u 2 klinička ispitivanja (AADC-010, AADC-011). Zajedno, ta 2 ispitivanja uključivala su 20 bolesnika s teškim nedostatkom AADC-a, dijagnosticiranim smanjenom razinom homovanilne kiseline i 5-hidroksiindolactone kiseline i povišenim razinama L-DOPA u CSF-u, prisutnošću mutacije *DDC* gena na oba alela i prisutnosti kliničkih simptoma nedostatka AADC-a (uključujući zastoje u razvoju, hipotoniju, distoniju i okulogirnu krizu [OGC]). Ti bolesnici nisu postigli ciljeve motoričkog razvoja na početku, uključujući sposobnost sjedenja, stajanja ili hodanja, što odgovara teškom fenotipu. Bolesnici su liječeni ukupnom dozom od  $1,8 \times 10^{11}$  vg (N = 13) ili  $2,4 \times 10^{11}$  vg (N = 7) tijekom jedne operacijske sesije. Rezultati parametara djelotvornosti i sigurnosti bili su slični za te 2 doze.

Ispitivanje AADC-CU/1601 provedeno je terapijom iz starijeg postupka proizvodnje. U to ispitivanje uključeno je 8 ispitanika i ono je pokazalo slične rezultate s korišću koja se održala do 60 mjeseci.

#### *Motorička funkcija*

Postignuće ciljeva motoričke funkcije dobiveno je iz Peabody razvojne motoričke ljestvice, verzija 2 (PDMS-2). PDMS-2 je procjena motoričkog razvoja djeteta do razvojne dobi od 5 godina, a procjenjuje grubu i finu motoriku, sa stavkama koje posebno bilježe postignuća ciljeva motoričke funkcije. PDMS-2 motoričke vještine odabrane su kako bi se odredio broj bolesnika koji su postigli barem sljedeće motoričke ciljeve: 1) potpuna kontrola glave, 2) sjedenje bez pomoći, 3) stajanje uz potporu i 4) hodanje uz pomoć.

Tablica 5 sažeto prikazuje postizanje motoričkih ciljeva u određenim vremenskim točkama tijekom prvih 60 mjeseci nakon primjene liječenja i kumulativno tijekom cijelog kliničkog programa. Primarna mjera ishoda djelotvornosti procijenjena je 24 mjeseca nakon genske terapije. Nisu svi ispitanici dostigli vremenske točke navedene u tablici 5 u trenutku prekida prikupljanja podataka.

Liječenje eladokagen eksuparvovekom pokazalo je postizanje motoričkih ciljeva opaženih već 12 mjeseci nakon operacije. Postizanje ključnih motoričkih ciljeva nastavilo se ili se održavalo dulje od 24 mjeseca i do 60 mjeseci.

**Tablica 5 Broj bolesnika koji su postigli nove ciljeve u motoričkoj funkciji prema PDMS-2 (usavršavanje vještine - rezultat 2) nakon liječenja eladokagen eksuparvovekom (ispitivanja AADC-010, AADC- 011)**

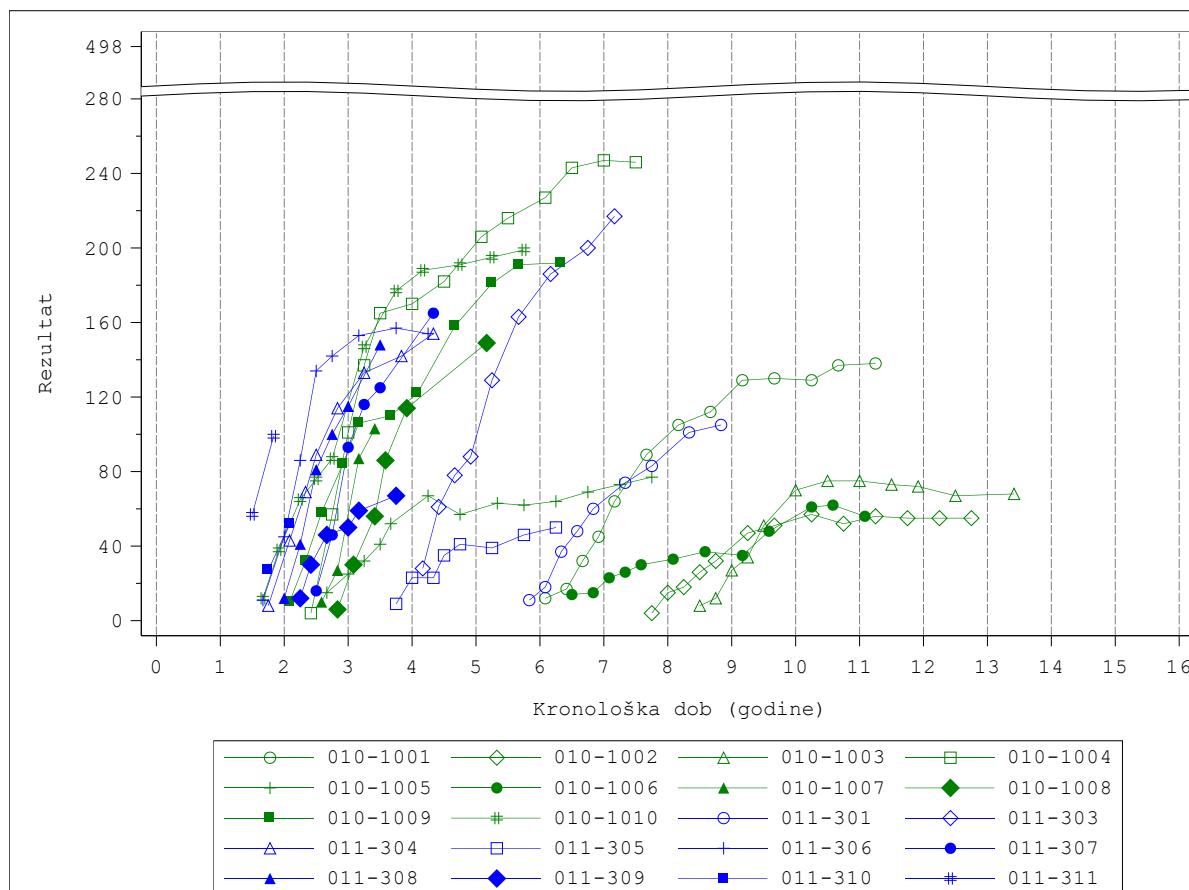
Cilj u motoričkoj funkciji	Početna vrijednost	Vremenski interval nakon liječenja (mjeseci)						Ukupno (kumulativno) nakon liječenja
	Prije liječenja N = 20	0 do 3 N = 20	3 do 12 N = 17	12 do 24 N = 17	24 do 36 N = 13	36 do 48 N = 8	48 do 60 N = 6	
Kontrola glave	0	1	5	6	2	0	0	14 (70 %)
Sjedenje bez pomoći	0	1	2	6	2	1	1	13 (65 %)
Stajanje uz potporu	0	0	0	4	1	1	0	6 (30 %)
Hodanje uz potporu	0	0	0	0	2	0	0	2 (10 %)

Napomena: Kumulativni stupac uključuje sve ispitanike koji su postigli određeni cilj u bilo kojem trenutku tijekom kliničkog ispitivanja do 60 mjeseci. Bolesnici su morali postići rezultat od 2 (koji ukazuje na usavršavanje vještine) u vezi cilja kako bi se ocijenilo da su postigli taj cilj.

#### *Ukupan rezultat PDMS-2*

Ukupni rezultat PDMS-2 izmjeren je kao sekundarna mjera ishoda tijekom kliničkih ispitivanja. Maksimalni rezultati PDMS-2 su od 450 do 482, ovisno o dobi (< 12 mjeseci ili > 12 mjeseci). Svi ispitanici liječeni eladokagen eksuparvovekom tijekom vremena su pokazali povećanja u odnosu na početnu srednju vrijednost PDMS-2, uz određenu korist opaženu već nakon 3 mjeseca (slika 2). U 24-mjesečnoj vremenskoj točki, srednja vrijednost najmanjih kvadrata (engl. *least squares*, LS) promjene od početne vrijednosti u ukupnom rezultatu PDMS-2 bila je 104,4 boda. Poboljšanje od početne vrijednosti u ukupnom rezultatu PDMS-2 bilo je već 12 mjeseci nakon liječenja (76,1 bod) i održavalo se do 60 mjeseci (108,2 boda). Bolesnici koji prime eladokagen eksuparvovek u mlađoj dobi pokazuju brži odgovor na liječenje i čini se da postižu višu konačnu razinu.

**Slika 2 Srednja vrijednost ukupnog rezultata PDMS-2 po posjetu – do 60. mjeseca (ispitivanja AADC-010, AADC-011)**



Sljedeći podaci prikupljeni su kao sekundarne mjere ishoda u kliničkim ispitivanjima.

#### *Kognitivne i komunikacijske vještine*

Ukupni jezični rezultat, podljestvice Bayley-III, standardna procjena kognicije, jezika i motoričkog razvoja u novorođenčadi i male djece (dobi od 1 do 42 mjeseca) procijenjeni su u ispitivanjima AADC-10 i AADC-11. Tijekom vremena, svi ispitanici pokazali su postupna i kontinuirana povećanja u srednjoj vrijednosti ukupnog rezultata jezika, što predstavlja kombinirani rezultat za podljestvice receptivne i izražajne komunikacije. Ukupni rezultat jezične podljestvice je 97. Srednja početna vrijednost bila je 17,70 (N = 20). Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti ukupnog jezičnog rezultata bila je 7,35 u 12. mjesecu (N = 17), 9,87 u 24. mjesecu (N = 15) i 12,60 u 36. mjesecu (N = 10).

#### *Tjelesna težina*

Šesnaest od 17 ispitanika (94 %) zadržalo je (47 %, 8 ispitanika) ili povećalo (47 %, 8 ispitanika) tjelesnu težinu tijekom 12-mjesečnog razdoblja na temelju tablice rasta specifične za spol i dob.

#### *Mlohavost mišića (hipotonija), distonija udova, distonija izazvana stimulacijom*

Nakon genske terapije, postotak ispitanika sa simptomima mlohavosti mišića (hipotonije) smanjio se sa 77,8 % na početku (N = 20) na 46,7 % u 12. mjesecu (N = 17). Nijedan bolesnik nije doživio distoniju udova i distoniju izazvanu stimulacijom 12 mjeseci nakon liječenja, u usporedbi sa 66,7 % odnosno 11,1 % ispitanika na početku (N = 20).

#### *Epizode OGC-a*

Nakon genske terapije, trajanje epizoda OGC-a smanjilo se i održalo tijekom vremena i do 12 mjeseci nakon liječenja. Srednja vrijednost vremena OGC-a bila je 12,3 sata tjedno na početku.

To se vrijeme smanjilo nakon genske terapije za 1,85 sati tjedno do 3. mjeseca (N = 16) i za 3,66 sati tjedno do 12. mjeseca (N = 6).

Jačina učinka eladokagen eksuparoveka na autonomne simptome nedostatka AADC-a nije sustavno procijenjena.

#### Iznimne okolnosti

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja s eladokagen eksuparovekom. Eladokagen eksuparovek primjenjuje se infuzijom izravno u mozak i nije dokazano da se distribuira izvan SŽS-a.

#### Distribucija

Biodistribucija virusnog vektora AAV2-hAADC u krvi i urinu izmjerena je kod ispitanika pomoću validiranog testa kvantitativne lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu. Ispitanici liječeni lijekom Upstaza nisu pokazali dokaz detektibilnog virusnog vektora u krvi ili urinu na početku ili do 12 mjeseci nakon liječenja.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nisu provedena ispitivanja na životinjama za procjenu učinaka eladokagen eksuparoveka s obzirom na kancerogenost, mutagenost i oštećenje plodnosti. U ispitivanjima na životinjama nije zamijećen toksikološki učinak na muške ili ženske reproduktivne organe.

Toksičnost nije opažena u štakora do 6 mjeseci nakon bilateralne infuzije u putamen u dozama 21 put većima od terapijske doze u ljudi na temelju vg po jedinici težine mozga (g).

Ispitivanja na štakorima nisu pokazala izlučivanje virusa u krv ni u bilo koje sistemsko tkivo izvan odjeljka SŽS-a, osim CSF-a 7. dana gdje je bilo pozitivno (kopije/ $\mu$ g DNA) u 6-mjesečnom toksikološkom ispitivanju. Prilikom ispitivanja u kasnijim vremenskim točkama (30. dana, 90. dana i 180. dana), svi su uzorci bili negativni.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

kalijev klorid  
natrijev klorid  
kalijev dihidrogenfosfat  
natrijev hidrogenfosfat  
poloksamer 188  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

#### Neotvorena zamrznuta bočica

45 mjeseci.

## Nakon odmrzavanja i otvaranja

Nakon odmrzavanja, lijek se ne smije se ponovno zamrzavati.

Napunjena štrcaljka pripremljena u aseptičnim uvjetima za isporuku u kirurški centar mora se odmah upotrijebiti; ako se ne upotrijebi, može se čuvati na sobnoj temperaturi (ispod 25° C) i upotrijebiti unutar 6 sati od početka odmrzavanja lijeka.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati i prevoziti zamrznuto na temperaturi  $\leq -65$  °C.

Čuvati bočicu u vanjskoj kutiji.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočica od borosilikatnog stakla tipa I, sa silikoniranim čepom od klorobutila s premazom, zatvorena aluminijskim prstenom s plastičnim poklopcem.

Veličina pakiranja od 1 bočice.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu. Ovaj se lijek smije primijeniti infuzijom samo s ventrikularnom kanilom SmartFlow.

#### Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Ovaj lijek sadrži genetski modificirani virus. Tijekom pripreme, primjene i zbrinjavanja mora se nositi osobna zaštitna oprema (uključujući ogrtač, zaštitne naočale, masku i rukavice) kada se rukuje eladokagen eksuparvovekom i materijalima koji su bili u kontaktu s otopinom (kruti i tekući otpad).

#### Odmrzavanje u bolničkoj ljekarni

- Upstaza se dostavlja u ljekarnu zamrznuta i mora se čuvati u vanjskoj kutiji na  $\leq -65$  °C do pripreme za primjenu.
- Lijekom Upstaza treba rukovati aseptički u sterilnim uvjetima.
- Ostavite zamrznutu bočicu lijeka Upstaza da se odmrzne u uspravnom položaju na sobnoj temperaturi dok se sadržaj potpuno ne odmrzne. Lagano okrenite bočicu približno 3 puta, NE tresite.
- Nakon miješanja pregledajte lijek Upstaza. Ako su vidljive čestice, zamućenost ili promjena boje, nemojte upotrebljavati lijek.

#### Priprema prije primjene

- Prenesite bočicu, štrcaljku, iglu, poklopac štrcaljke, sterilne vrećice ili sterilne omote u skladu s bolničkim postupkom za prijenos i uporabu napunjene štrcaljke u planiranu kiruršku salu te označite u biološki sigurnosni ormarić (engl. *biological safety cabinet*, BSC). Nosite sterilne rukavice i drugu osobnu zaštitnu opremu (uključujući ogrtač, zaštitne naočale i masku) u skladu s uobičajenim postupkom za rad u BSC-u.
- Otvorite štrcaljku od 5 ml [štrcaljke od 5 ml od polipropilena s elastomernim klipom bez lateksa, podmazane silikonskim uljem medicinske klase] i označite je kao štrcaljku napunjenu lijekom u skladu s farmaceutskim postupkom i lokalnim propisima.
- Na štrcaljku spojite iglu s filtrom veličine 18 ili 19 G [igle od 18 ili 19 G, 1,5 inča, nehrđajući čelik, s filtrom od 5  $\mu$ m].

- Uvucite cijeli volumen bočice lijeka Upstaza u štrcaljku. Okrenite naopako bočicu i štrcaljku i djelomično izvucite ili nagnite iglu prema potrebi kako biste povećali izvlačenje lijeka.
- Uvucite zrak u štrcaljku tako da lijek izađe iz igle. Pažljivo uklonite iglu sa štrcaljke od 5 ml koja sadrži lijek Upstaza. Izbacite zrak iz štrcaljke sve dok nema mjehurića zraka, a zatim zatvorite štrcaljku zatvaračem.
- Zamotajte štrcaljku u jednu sterilnu plastičnu vrećicu (ili nekoliko vrećica na temelju standardnog bolničkog postupka) i stavite je u odgovarajući sekundarni spremnik (npr. tvrdi plastični hladnjak) za isporuku u kiruršku salu na sobnoj temperaturi. Uporaba štrcaljke (tj. priključivanje štrcaljke na pumpu za štrcaljku i početak pripreme kanile) mora početi unutar 6 sati od početka odmrzavanja lijeka.

#### Primjena u kirurškoj sali

- Čvrsto spojite štrcaljku koja sadrži lijek Upstaza na ventrikularnu kanilu SmartFlow.
- Postavite štrcaljku s lijekom Upstaza u infuzijsku pumpu za štrcaljku kompatibilnu sa štrcaljkom od 5 ml. Pumpajte lijek Upstaza infuzijskom pumpom pri 0,003 ml/min dok se prva kapljica lijeka Upstaza ne pojavi na vrhu igle. Zaustavite se i pričekajte dok ne budete spremni za infuziju.

#### Mjere opreza koje treba poduzeti prilikom zbrinjavanja ili slučajne izloženosti lijeku

- Neophodno je izbjegavati slučajno izlaganje eladokagen eksuparvoveku, uključujući kontakt s kožom, očima i sluznicama.
- U slučaju izlaganja kože, zahvaćeno područje mora se temeljito čistiti sapunom i vodom najmanje 5 minuta. U slučaju izlaganja očiju, zahvaćeno područje mora se temeljito ispirati vodom najmanje 5 minuta.
- U slučaju ozljede uslijed uboda iglom, zahvaćeno područje mora se temeljito očistiti sapunom i vodom i/ili dezinficijensom.
- Neiskorišteni eladokagen eksuparvovek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s lokalnim smjericama za farmaceutski otpad. Potencijalno izlijevanje treba obrisati upijajućom gazom i dezinficirati otopinom izbjeljivača, a zatim maramicama natopljenim alkoholom.
- Nakon primjene, smatra se da je rizik od izlučivanja nizak. Preporučuje se savjetovanje njegovatelja i obitelji bolesnika te da se pridržavaju odgovarajućih mjera opreza pri rukovanju tjelesnim tekućinama bolesnika i otpadom tijekom 14 dana nakon primjene eladokagen eksuparvoveka (vidjeti dio 4.4).

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1653/001

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 18. srpnja 2022

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**



## **A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

MassBiologics South Coast  
1240 Innovation Way  
Fall River  
MA 02720  
Sjedinjene Američke Države

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Upstaza u promet u bilo kojoj zemlji članici u EU-u, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora se suglasiti o sadržaju i formatu edukacijskog programa (tj. Kirurški vodič i Ljekarnički priručnik), uključujući medije komunikacije, modalitete distribucije i sve druge aspekte programa, s nadležnim nacionalnim tijelima.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba osigurati da se Upstaza distribuira u odabrane centre za liječenje gdje će se kvalificiranom osoblju isporučiti edukacijske materijale, uključujući Kirurški vodič za lijek Upstaza i Ljekarnički priručnik.

Centri za liječenje odabrat će se na temelju sljedećih kriterija:

- Prisutnost ili povezanost s neurokirurgom iskusnim u stereotaktičnoj neurokirurgiji i sposobnim za primjenu lijeka Upstaza;
- Prisutnost kliničke ljekarne koja je sposobna za rukovanje i pripremu lijekova za gensku terapiju koji se temelje na adenovirusnim vektorima;
- Dostupnost zamrzivača s iznimno niskom temperaturom ( $\leq -65$  °C) u Ljekarni centra za liječenje, za čuvanje lijeka.

Obuka i upute za sigurno rukovanje i odlaganje zahvaćenih materijala tijekom 14 dana nakon primjene lijeka također se moraju pružiti zajedno s informacijama o isključenju darivanja krvi, organa, tkiva i stanica za transplantaciju nakon primjene lijeka Upstaza.

Kvalificirano osoblje (tj. neurolozi, neurokirurzi i ljekarnici) u centrima za liječenje treba dobiti edukacijske materijale, uključujući:

- Odobreni sažetak opisa svojstava lijeka.
- Kiruršku izobrazbu za primjenu lijeka Upstaza, uključujući opis potrebne opreme, materijale i postupke potrebne za provođenje stereotaktičke primjene lijeka Upstaza. Kirurški vodič za lijek Upstaza nastoji osigurati pravilnu uporabu lijeka kako bi se minimizirali rizici povezani s postupkom primjene koji uključuju curenje cerebrospinalne tekućine.
- Edukacija ljekarni uključuje informacije o zaprimanju, pohrani, izdavanju, pripremi, povratu i/ili uništavanju lijeka Upstaza te odgovornosti za lijek.

Prije zakazivanja postupka, predstavnik tvrtke PTC Therapeutics pregledat će Kirurški vodič za lijek Upstaza s neurokirurgom, a Ljekarnički priručnik s ljekarnikom.

Bolesnici i njihovi njegovatelji trebaju dobiti sljedeće materijale, uključujući:

- Uputu o lijeku, koja bi trebala biti dostupna i u drugim formatima (uključujući ispisano velikim slovima i kao audiodatoteku).
- Karticu s upozorenjima za bolesnika kako bi se
  - naglasile mjere opreza radi smanjenja rizika od izlučivanja
  - naglasila važnost posjeta za praćenje i prijavljivanja nuspojava liječniku bolesnika
  - obavijestili zdravstveni radnici da je bolesnik primio gensku terapiju i o važnosti prijavljivanja štetnih događaja
  - navele kontakt informacije za prijavljivanje štetnih događaja.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
<p><b>Kakvoća</b></p> <p>Kako bi se dodatno procijenila dosljednost postupka i očuvala sigurnost bolesnika, podnositelj zahtjeva treba dostaviti rezultate serija za istodobnu validaciju postupka za sljedeću djelatnu tvar i sljedeći gotovi lijek, uključujući podatke o vremenu zadržavanja za seriju gotovog lijeka. Ovi podaci trebaju se dostaviti do 30 lipnja 2023.</p>	30 lipnja 2023.

**E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
<p><b>Ispitivanje AADC-1602 (praćenje kliničkih ispitivanja):</b></p> <p>Kako bi se dodatno opisala dugoročna djelotvornost i sigurnost lijeka Upstaza u bolesnika s nedostatkom dekarboksilaze aromatskih L-aminokiselina (AADC) i s teškim fenotipom, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba podnijeti rezultate ispitivanja AADC-1602, 10-godišnjeg praćenja populacije bolesnika uključenih u klinička ispitivanja AADC-CU/1601, AADC-010 i AADC-011.</p>	<p>Godišnje podnošenje kod svake godišnje obnove</p> <p>Konačno izvješće: 30 lipnja 2030.</p>
<p><b>Ispitivanje PTC-AADC-MA-406 (ispitivanje zasnovano na registru)</b></p> <p>Kako bi se dodatno opisala dugoročna djelotvornost i sigurnost lijeka Upstaza u bolesnika s nedostatkom dekarboksilaze aromatskih L-aminokiselina (AADC) i s teškim fenotipom, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba provesti ispitivanje PTC-AADC-MA-406 i podnijeti rezultate tog multicentričnog i longitudinalnog opažajnog ispitivanja bolesnika liječenih globalno komercijalnim lijekom, na temelju podataka iz registra, u skladu s utvrđenim planom ispitivanja.</p>	Godišnje podnošenje kod svake godišnje obnove

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Upstaza  $2,8 \times 10^{11}$  vektorskih genoma/0,5 ml otopina za infuziju  
eladokagen eksuparvovek

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svakih 0,5 ml otopine sadrži  $2,8 \times 10^{11}$  vektorskih genoma eladokagen eksuparvoveka

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: kalijev klorid, natrijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat, poloksamer 188, voda za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za infuziju  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za jednokratnu primjenu dvostranom intraputaminalnom infuzijom na dva mjesta po putamenu.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Intraputaminalna primjena.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE****7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Samo za jednokratnu primjenu.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti zamrznuto na temperaturi  $\leq -65$  °C.  
Čuvati bočicu u vanjskoj kutiji.  
Nakon odmrzavanja, upotrijebite bočicu unutar 6 sati. Ne ponovno zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Bacite neiskorišten lijek.  
Ovaj lijek sadrži genetski modificirani virus.  
Odložite u otpad u skladu s nacionalnim smjernicama za farmaceutski otpad.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1653/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Upstaza  $2,8 \times 10^{11}$  vg/0,5 ml otopina za infuziju  
eladokagen eksuparvovek  
Intraputaminalno

**2. NAČIN PRIMJENE**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

0,5 ml

**6. DRUGO**



## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vektorskih genoma/0,5 ml otopina za infuziju eladokagen eksuparvovek

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu o lijeku prije nego što Vi ili Vaše dijete primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako Vi ili Vaše dijete dobijete bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Upstaza i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite lijek Upstaza
3. Kako Vi ili Vaše dijete primite lijek Upstaza
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Upstaza
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Upstaza i za što se koristi

##### Što je Upstaza

Upstaza je lijek za gensku terapiju koji sadrži djelatnu tvar eladokagen eksuparvovek.

##### Za što se Upstaza koristi

Upstaza se koristi za liječenje bolesnika u dobi od 18 mjeseci i starijih s nedostatkom proteina koji se zove dekarboksilaza aromatskih L-aminokiselina (engl. *aromatic L-amina acid decarboxylase*, AADC). Ovaj je protein neophodan za stvaranje određenih tvari koje su potrebne za rad normalnog tjelesnog živčanog sustava.

Nedostatak AADC-a nasljedno je stanje uzrokovano mutacijom (promjenom) gena koji kontrolira proizvodnju AADC-a (također nazvanog *dopa dekarboksilaza* ili *DDC* gen). To stanje sprječava razvoj živčanog sustava djeteta, što znači da se mnoge tjelesne funkcije ne razvijaju pravilno tijekom djetinjstva, uključujući kretanje, jedenje, disanje, govor i mentalnu sposobnost.

##### Kako Upstaza djeluje

Djelatna tvar u lijeku Upstaza, eladokagen eksuparvovek, vrsta je virusa pod nazivom adeno-povezani virus, koji je izmijenjen kako bi uključivao kopiju *DDC* gena koji djeluje ispravno. Upstaza se daje infuzijom (kapanjem) u područje mozga koje se naziva putamen i gdje se proizvodi AADC. Adeno-povezani virus dopušta *DDC* genu da prijeđe u moždane stanice. Na taj način, Upstaza omogućuje stanicama da proizvode AADC tako da tijelo tada može proizvoditi tvari koje su potrebne živčanom sustavu.

Adeno-povezani virus koji se koristi za isporuku gena ne uzrokuje bolest kod ljudi.

## 2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite lijek Upstaza

### Vi ili Vaše dijete nećete primiti lijek Upstaza:

- ako ste Vi ili Vaše dijete alergični na eladokagen eksuparvovek ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

### Upozorenja i mjere opreza

- Blagi ili umjereni nekontrolirani grčeviti pokreti (nazivaju se i diskinezija) ili poremećaji spavanja (nesanica) mogu se pojaviti ili pogoršati 1 mjesec nakon liječenja lijekom Upstaza i trajati nekoliko mjeseci nakon toga. Liječnik će odlučiti treba li Vama ili Vašem djetetu liječenje zbog tih učinaka.
- Liječnik će pratiti Vas ili Vaše dijete u vezi s komplikacijama povezanim s liječenjem lijekom Upstaza, kao što je istjecanje tekućine koja okružuje mozak, meningitis ili encefalitis.
- U narednim danima nakon operacije liječnik će nadzirati Vas ili Vaše dijete u pogledu eventualnih komplikacija koje su posljedica operacije, bolesti i opće anestezije. Neki od simptoma bolesti mogu se pojačati tijekom tog razdoblja.
- Neki simptomi specifični za nedostatak AADC-a mogu ustrajati nakon liječenja, a primjeri tih simptoma mogu uključivati utjecaj na raspoloženje, znojenje i tjelesnu temperaturu.
- Nakon liječenja, nešto lijeka može ući u Vaše tjelesne tekućine ili tjelesne tekućine Vašeg djeteta (npr. suze, krv, izlučevine iz nosa i cerebrospinalnu tekućinu); to se naziva „izlučivanje”. Vi ili Vaše dijete i djetetov njegovatelj (posebno ako je njegovateljica trudna, doji ili ako ima oslabljen imunološki sustav) trebate nositi rukavice i staviti sve iskorištene zavoje i drugi otpadni materijal koji sadrži suze i izlučevine iz nosa u hermetički zatvorene vrećice prije bacanja. Trebate slijediti te mjere opreza tijekom 14 dana.
- Vi ili Vaše dijete ne smijete donirati krv, organe, tkiva i stanice za transplantaciju nakon liječenja lijekom Upstaza. To je zato što je Upstaza lijek za gensku terapiju.

### Djeca i adolescenti

Upstaza **nije** ispitivana u djece mlađe od 18 mjeseci. U djece iznad 12 godina iskustvo je ograničeno.

### Drugi lijekovi i Upstaza

Obavijestite liječnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Vi ili Vaše dijete možete primiti uobičajena cjepiva za dječju dob kao obično.

### Trudnoća, dojenje i plodnost

Nisu poznati učinci ovog lijeka na trudnoću ni na nerođeno dijete.

Upstaza nije ispitivana u žena koje doje.

Ne postoje podaci o utjecaju lijeka Upstaza na plodnost muškaraca ili žena.

### Upstaza sadrži natrij i kalij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

## 3. Kako Vi ili Vaše dijete primete lijek Upstaza

- Vi ili Vaše će dijete primiti ćete lijek Upstaza u operacijskoj sali od strane neurokirurga s iskustvom u operacijama mozga.
- Upstaza se primjenjuje uz anesteziju. Neurokirurg će razgovarati s Vama o anesteziji i kako će se ona dati.

- Prije primjene lijeka Upstaza, neurokirurg će napraviti dva mala otvora u Vašoj lubanji ili lubanji Vašeg djeteta, jedan sa svake strane.
- Upstaza će se tada primijeniti infuzijom kroz ove otvore u četiri mjesta u Vašem mozgu ili mozgu Vašeg djeteta, u područje koje se naziva putamen.
- Nakon infuzije, ta će se dva otvora zatvoriti, a Vama ili Vašem djetetu će se obaviti snimanje mozga.
- Vi ili Vaše dijete ćete morati ostati u bolnici ili blizu nje nekoliko dana radi praćenja oporavka i provjeravanja ima li nuspojava uzrokovanih operacijom ili anestezijom.
- Liječnik će pregledati Vas ili Vaše dijete u bolnici dva puta, približno 1 tjedan nakon operacije, a zatim 3 tjedna nakon operacije, kako bi nastavio pratiti oporavak i provjerio sve nuspojave operacije i liječenja.

#### **Ako Vi ili Vaše dijete primite više lijeka Upstaza nego što je potrebno**

Budući da ovaj lijek Vama ili Vašem djetetu daje liječnik, malo je vjerojatno da ćete Vi ili Vaše dijete primiti previše lijeka. Ako se to dogodi, liječnik će liječiti simptome, prema potrebi.

Ako imate dodatnih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

S lijekom Upstaza mogu se javiti sljedeće nuspojave:

##### **Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)**

- diskinezija (nekontrolirani grčeviti pokreti)
- nesanica (otežano spavanje), razdražljivost

##### **Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)**

- povećana proizvodnja sline

Sljedeće nuspojave mogu se pojaviti nakon kirurškog zahvata za primjenu lijeka Upstaza:

##### **Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)**

- niska razina crvenih krvnih stanica (anemija)
- curenje tekućine koja okružuje mozak (koja se zove cerebrospinalna tekućina) (mogući simptomi uključuju glavobolju, mučninu i povraćanje, bol ili ukočenost vrata, promjene sluha, osjećaj neravnoteže, omaglicu ili vrtoglavicu)

Sljedeće nuspojave mogu se pojaviti u roku od 2 tjedna nakon kirurškog zahvata za primjenu lijeka Upstaza, zbog anestezije ili učinaka nakon kirurškog zahvata:

##### **Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)**

- krvarenje iz probavnog trakta, proljev
- vrućica, abnormalni šumovi pri disanju
- upala pluća
- snižena razina kalija u krvi
- razdražljivost
- hipotenzija (sniženi krvni tlak)

##### **Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)**

- cijanoza (plavičasta boja kože uzrokovana nedostatkom kisika u krvi)
- stvaranje ranica u ustima
- hipotermija (snižena tjelesna temperatura)
- gastroenteritis
- diskinezija (nekontrolirani grčeviti pokreti)

- zatajenje disanja
- rana zbog pritiska, osip od pelena, osip
- vađenje zuba
- hipovolemički šok (teški gubitak krvi ili tjelesnih tekućina)

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako Vi ili Vaše dijete dobijete bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Upstaza**

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima.

Upstaza će se čuvati u bolnici. Mora se čuvati i transportirati zamrznuto pri  $\leq -65$  °C. Odmrzava se prije uporabe i mora se upotrijebiti unutar 6 sati nakon odmrzavanja. Ne smije se ponovno zamrzavati. Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake EXP.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Upstaza sadrži**

- Djelatna tvar je eladokagen eksuparvovek. 0,5 ml otopine sadrži  $2,8 \times 10^{11}$  vektorskih genoma eladokagen eksuparvoveka

Drugi sastojci su kalijev klorid, natrijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat, poloksamer 188, voda za injekcije (pogledajte dio 2 „Upstaza sadrži natrij i kalij“).

### **Kako Upstaza izgleda i sadržaj pakiranja**

Upstaza je bistra do blago neprozirna, bezbojna do bjelkasta otopina za infuziju, koja se isporučuje u prozirnoj staklenoj bočici.

Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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. (Irska)  
+353 (0)1 447 5165  
[medinfo@ptcbio.com](mailto:medinfo@ptcbio.com)

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

## **Ova uputa je zadnji puta revidirana u.**

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.>

## **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

---

## **Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

### Upute o pripremi, primjeni, mjerama koje treba poduzeti u slučaju slučajnog izlaganja lijeku Upstaza i za njegovo odlaganje

Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu. Ovaj se lijek smije primijeniti infuzijom samo s ventrikularnom kanilom SmartFlow.

### Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka

Ovaj lijek sadrži genetski modificirani virus. Tijekom pripreme, primjene i zbrinjavanja mora se nositi osobna zaštitna oprema (uključujući ogrtač, zaštitne naočale, masku i rukavice) kada se rukuje eladokagen eksuparvovekom i materijalima koji su bili u kontaktu s otopinom (kruti i tekući otpad).

### Odmrzavanje u bolničkoj ljekarni

- Upstaza se dostavlja u ljekarnu zamrznuta i mora se čuvati u vanjskoj kutiji na  $\leq -65$  °C do pripreme za primjenu.
- Lijekom Upstaza treba rukovati aseptički u sterilnim uvjetima.
- Ostavite zamrznutu bočicu lijeka Upstaza da se odmrzne u uspravnom položaju na sobnoj temperaturi dok se sadržaj potpuno ne odmrzne. Lagano preokrenite bočicu približno 3 puta; NE tresite.
- Nakon miješanja pregledajte lijek Upstaza. Ako su vidljive čestice, zamućenost ili promjena boje, nemojte upotrebljavati lijek.

### Priprema prije primjene

- Prenesite bočicu, štrcaljku, iglu, poklopac štrcaljke, sterilne vrećice ili sterilne omote u skladu s bolničkim postupkom za prijenos i uporabu napunjene štrcaljke u planiranu kiruršku salu te označite u biološki sigurnosni ormarić (engl. *biological safety cabinet*, BSC). Nosite sterilne rukavice i drugu osobnu zaštitnu opremu (uključujući ogrtač, zaštitne naočale i masku) u skladu s uobičajenim postupkom za rad u BSC-u.
- Otvorite štrcaljku od 5 ml [štrcaljke od 5 ml od polipropilena s elastomernim klipom bez lateksa, podmazane silikonskim uljem medicinske klase] i označite je kao štrcaljku napunjenu lijekom u skladu s farmaceutskim postupkom i lokalnim propisima.
- Na štrcaljku spojite iglu s filtrom veličine 18 ili 19 G [igle od 18 ili 19 G, 1,5 inča, nehrđajući čelik, s filtrom od 5  $\mu$ m].
- Uvucite cijeli volumen bočice lijeka Upstaza u štrcaljku. Okrenite naopako bočicu i štrcaljku i djelomično izvucite ili nagnite iglu prema potrebi kako biste povećali izvlačenje lijeka.

- Uvucite zrak u štrcaljku tako da lijek izađe iz igle. Pažljivo uklonite iglu sa štrcaljke od 5 ml koja sadrži lijek Upstaza. Izbacite zrak iz štrcaljke sve dok nema mjehurića zraka, a zatim zatvorite štrcaljku zatvaračem.
- Zamotajte štrcaljku u jednu sterilnu plastičnu vrećicu (ili nekoliko vrećica na temelju standardnog bolničkog postupka) i stavite je u odgovarajući sekundarni spremnik (npr. tvrdi plastični hladnjak) za isporuku u kiruršku salu na sobnoj temperaturi. Uporaba štrcaljke (tj. priključivanje štrcaljke na pumpu za štrcaljku i početak pripreme kanile) mora početi unutar 6 sati od početka odmrzavanja lijeka.

### Primjena u kirurškoj sali

- Čvrsto spojite štrcaljku koja sadrži lijek Upstaza na ventrikularnu kanilu SmartFlow.
- Postavite štrcaljku s lijekom Upstaza u infuzijsku pumpu za štrcaljku kompatibilnu sa štrcaljkom od 5 ml. Pumpajte lijek Upstaza infuzijskom pumpom pri 0,003 ml/min dok se prva kapljica lijeka Upstaza ne pojavi na vrhu igle. Zaustavite se i pričekajte dok ne budete spremni za infuziju.

### Mjere opreza koje treba poduzeti prilikom zbrinjavanja ili slučajne izloženosti lijeku

- Neophodno je izbjegavati slučajno izlaganje eladokagen eksuparoveku, uključujući kontakt s kožom, očima i sluznicama.
- U slučaju izlaganja kože, zahvaćeno područje mora se temeljito čistiti sapunom i vodom najmanje 5 minuta. U slučaju izlaganja očiju, zahvaćeno područje mora se temeljito ispirati vodom najmanje 5 minuta.
- U slučaju ozljede uslijed uboda iglom, zahvaćeno područje mora se temeljito očistiti sapunom i vodom i/ili dezinficijensom.
- Neiskorišteni eladokagen eksuparovek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s lokalnim smjernicama za farmaceutski otpad. Potencijalno izlijevanje treba obrisati upijajućom gazom i dezinficirati otopinom izbjeljivača, a zatim maramicama natopljenim alkoholom.
- Nakon primjene, smatra se da je rizik od izlučivanja nizak. Preporučuje se savjetovanje njegovatelja i obitelji bolesnika te da se pridržavaju odgovarajućih mjera opreza pri rukovanju tjelesnim tekućinama bolesnika i otpadom tijekom 14 dana nakon primjene eladokagen eksuparoveka (vidjeti dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka).

### Doziranje

Liječenje se mora provesti u centru koji je specijaliziran za stereotaktičku neurokirurgiju, od strane kvalificiranog neurokirurga u kontroliranim aseptičnim uvjetima.

Bolesnici će primiti ukupnu dozu od  $1,8 \times 10^{11}$  vg isporučenu kao četiri infuzije od 0,08 ml ( $0,45 \times 10^{11}$  vg) (dvije po putamenu).

Doziranje je isto za cijelu populaciju obuhvaćenu indikacijom.

### Način primjene

Intraputaminalna primjena.

Primjena lijeka Upstaza može prouzročiti curenje cerebrospinalne tekućine nakon kirurškog zahvata. Bolesnike koji se liječe lijekom Upstaza treba pažljivo motriti nakon primjene.

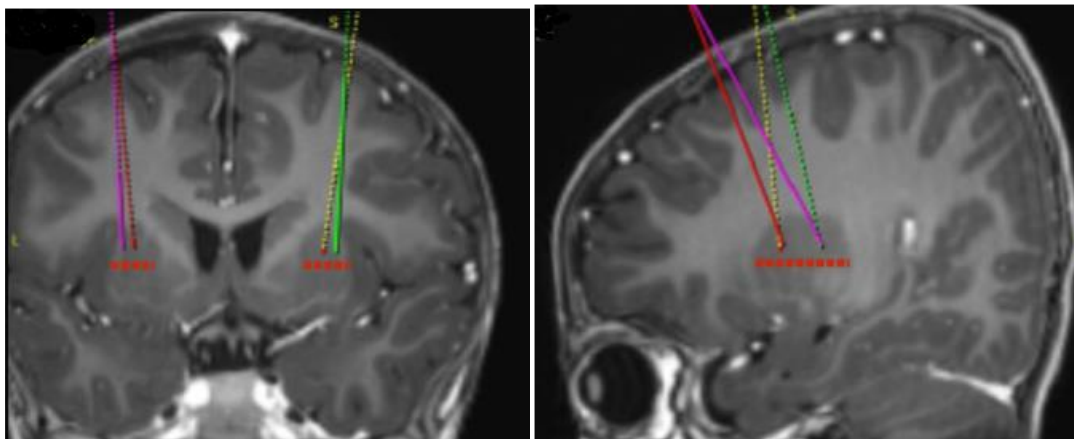
#### *Neurokirurška primjena*

Upstaza je bočica za jednokratnu uporabu koja se daje putem bilateralne intraputaminalne infuzije u jednoj kirurškoj sesiji na dva mjesta po putamenu. Četiri zasebne infuzije jednakog volumena provode se na desnom prednjem putamenu, desnom stražnjem putamenu, lijevom prednjem putamenu i lijevom stražnjem putamenu.

Slijedite korake u nastavku kako biste primijenili lijek Upstaza:

- Ciljna mjesta primjene infuzije definirana su standardnom stereotaktičkom neurokirurškom praksom. Upstaza se primjenjuje kao bilateralna infuzija (2 infuzije po putamenu) intrakranijalnom kanilom. Završna 4 cilja za svaku putanju treba definirati kao 2 mm dorzalno do (iznad) prednjih i stražnjih ciljnih točaka u srednjoj horizontalnoj ravnini (slika 1).

**Slika 1** Četiri ciljne točke za mjesta primjene infuzije



- Nakon dovršetka stereotaktičke registracije, mora se označiti ulazna točka na lubanji. Treba obaviti kirurški pristup kroz kost lubanje i duru mater.
- Infuzijska kanila postavlja se na označenu točku u putamenu pomoću stereotaktičkih alata na temelju planiranih putanja. Napominjemo da se za svaki putamen odvojeno postavlja infuzijska kanila i provodi infuzija.
- Upstaza se primjenjuje infuzijom brzinom od 0,003 ml/min u svaku od 2 ciljne točke u svakom putamenu; 0,08 ml lijeka Upstaza daje se infuzijom po putaminalnom mjestu što rezultira s 4 infuzije ukupnog volumena od 0,320 ml (ili  $1,8 \times 10^{11}$  vg).
- Počevši od prvog ciljnog mjesta, kanila se umeće kroz otvor u lubanji u putamen, a zatim se polagano povlači, distribuirajući 0,08 ml lijeka Upstaza preko planirane putanje kako bi se optimizirala distribucija cijelim putamenom.
- Nakon prve infuzije, kanila se povlači, a zatim ponovno umeće u sljedeću ciljnu točku, ponavljajući isti postupak za ostale 3 ciljne točke (prednje i stražnje svakog putamena).
- Nakon standardnih neurokirurških postupaka zatvaranja, bolesniku se provodi postoperativna kompjuterizirana tomografija kako bi se osiguralo da nema komplikacija (tj. krvarenja).
- Bolesnik mora ostati u blizini bolnice gdje je obavljen postupak najmanje 48 sati nakon zahvata. Bolesnik se može vratiti kući, nakon postupka, prema savjetu liječnika. Skrb nakon liječenja trebao bi voditi pedijatrijski neurolog i s neurokirurgom. Bolesnik treba obaviti praćenje 7 dana nakon operacije kako bi se provjerilo da se nisu razvile komplikacije. Drugi posjet praćenja treba se obaviti 2 tjedna kasnije (tj. 3 tjedna nakon operacije) za praćenje postoperativnog oporavka i pojave štetnih događaja.
- Bolesnicima će se ponuditi uključivanje u registar radi daljnje procjene dugoročne sigurnosti i učinkovitosti liječenja u normalnim uvjetima kliničke prakse.