

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vektorgenoomi (vg) / 0,5 ml infusioonilahuses

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldine kirjeldus

Eladokageeneksuparvovek on geeniteraapia ravim, mis ekspresseerib inimese aromaatsset L-aminohappe dekarboksülaasi ensüümi (hAADC). See on mittereplitseeruv rekombinantne adeno-assotsieerunud viiruse serotüüp 2 (AAV2) põhine vektor, mis sisaldab tsütomegaloviiruse kohesevarase (*immediate-early*) promootori kontrolli all olevat inimese dopadekarboksülaasi (DDC) geeni cDNA-d.

Eladokageeneksuparvoveki toodetakse inimese embrüonaalsetes neerurakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Iga üheannuseline viaal sisaldab $2,8 \times 10^{11}$ vg eladokageeneksuparvoveki 0,5 ml ekstraheeritavas lahuses. Üks ml lahust sisaldab $5,6 \times 10^{11}$ vg eladokageeneksuparvoveki.

Abiainete täielikku loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Pärast külmutatud olekust ülessulatamist on infusioonilahus selge kuni kergelt läbipaistmatu, värvitu kuni õrnalt valkjask vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Upstaza on näidustatud kliiniliste, molekulaarsete ja geneetiliselt kinnitatud aromaatssete aminohapete dekarboksülaasi (AADC) puudulikkuse diagnoosiga ja raske kliinilise fenotüübiga 18 kuu vanuste ja vanemate patsientide raviks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb teha keskuses, mis on spetsialiseerunud stereotaktilisele neurokirurgiale ja kvalifitseeritud neurokirurg peab seda teostama kontrollitud aseptilistes tingimustes.

Annustamine

Patsiendid saavad koguannuse $1,8 \times 10^{11}$ vg, mis manustatakse nelja 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) infusioonina (kaks kummagi *putameni* kohta).

Annustamine on sama kõigi selle näidustusega patsientide puhul.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Eladokageeneksparvoveki ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 kuu ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

12-aastaste ja vanemate patsientide ravis on kogemused piiratud. Eladokageeneksparvoveki ohutus ja efektiivsus nendel patsientidel ei ole tõestatud. Antud hetkel saadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1. Annuse korrigeerimisega ei tule arvestada.

Maksa- ja neerukahjustus

Eladokageeneksparvoveki ohutust ja efektiivsust maksa- ja neerukahjustusega patsientidel ei ole hinnatud.

Immunogeensus

Puuduvad ohutus- või efektiivsusandmed patsientide kohta, kelle ravieelsete AAV2-vastaste antikehade tase oli $> 1 : 50$ (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Putamenisiseks kasutamiseks.

Ettevalmistamine

Upstaza on steriilne infusioonilahus, mis vajab enne manustamist ülessulatamist ja ettevalmistamist haigla apteegi poolt.

Ravimi ettevalmistamise, manustamise, juhusliku kokkupuute korral rakendatavate meetmete ja hävitamise üksikasjalikke juhiseid vt lõik 6.6.

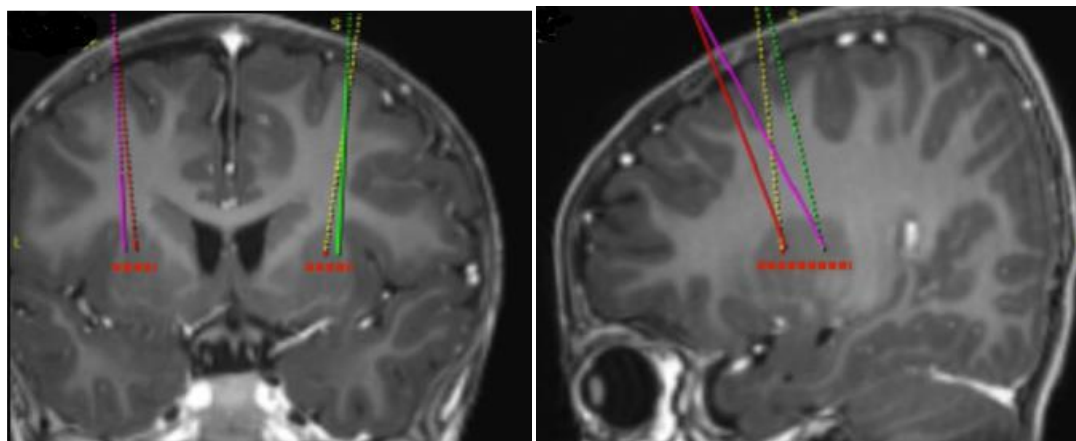
Neurokirurgiline manustamine

Upstaza on ühekordselt kasutatav vial, mida manustatakse kahepoolse intraputaminaalse infusioonina mõlema *putameni* kahte kohta ühe kirurgilise sekkumise ajal. Võrdsete mahtudega neli eraldi infusiooni tehakse parempoolsele anterioorsele *putamenile*, paremale posterioorsele *putamenile*, vasemale anterioorsele *putamenile* ja vasakule posterioorsele *putamenile*.

Upstaza operatsioonisaalis kasutatava infusiooni ettevalmistamise juhiseid vt lõik 6.6.

Sihtinfusioonikohad on määratletud standardse stereotaktilise neurokirurgilise tava kohaselt. Upstaza't manustatakse kahepoolse infusioonina (2 infusiooni *putameni* kohta) koljusisese kanüüliga. Iga trajektoori 4 viimast sihtmärki tuleb määratleda kui 2 mm dorsaalselt (ülalpool) anterioorsete ja posterioorsete sihtpunktide suhtes keskpunkti läbival horisontaalsel tasandil (joonis 1).

Joonis 1 Infusioonikohtade neli sihtpunkti



- Pärast stereotaktilise ühituse lõpetamist tuleb koljule märkida sisestuskoht. Tuleb teostada kirurgiline juurdepääs läbi koljuluu ja kõvakesta.

- Kasutades stereotaktilisi tööriistu asetatakse infusioonikanüül vastavalt kavandatud trajektooridele *putamenil* määratud kohta. Pange tähele, et infusioonikanüül paigutatakse ja infusioon teostatakse kummagi *putameni* jaoks eraldi.
- Upstaza't infundeeritakse kiirusel 0,003 ml/min kummagi *putameni* 2 sihtpunktis; ühte *putameni* kohta infundeeritakse 0,08 ml Upstaza't, mis annab 4 infusiooni kogumahuga 0,320 ml (või $1,8 \times 10^{11}$ vg).
- Alustades esimesest sihtkohast, sisestatakse kanüül läbi puuriaugu *putamenisse* ja tõmmatakse seejärel aeglaselt tagasi, jaotades 0,08 ml Upstaza't üle kavandatud trajektoori, et optimeerida jaotumist üle kogu *putameni*.
- Pärast esimest infusiooni tõmmatakse kanüül välja ja sisestatakse seejärel uuesti järgmisse sihtpunkti, korrates sama protseduuri ülejäänud 3 sihtpunkti puhul (kummagi *putameni* anteriorne ja posterioorne osa).
- Pärast standardseid neurokirurgilisi sulgemisprotseduure tehakse patsiendile operatsioonijärgsete komplikatsioonide (nt veritsus) välistamiseks operatsioonijärgne aju piltuuring (magnetresonantsuuring (MRT) või kompuutertomograafia (KT) uuring).
- Patsient peab pärast protseduuri viibima vähemalt 48 tundi haigla läheduses, kus protseduuri tehti. Raviarsti otsusel võib patsient pärast protseduuri koju naasta. Ravijärgset hooldust peavad juhtima neurokirurg ja suunav neuroloog. Patsient peab minema esimesele järelkontrollile 7 päeva pärast operatsiooni, et veenduda tüsistuste puudumises. Teine järelkontrolli visiit peab toimuma 2 nädalat hiljem (s.t 3 nädalat pärast operatsiooni), et jälgida operatsioonijärgset taastumist ja kõrvaltoimete esinemist.
- Patsientidele pakutakse registreerumist registrisse, et täiendavalt hinnata ravi pikaajalist ohutust ja efektiivsust kliinilise praktika tavatingimustes.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Upstaza ettevalmistamisel ja infusiooni teostamisel tuleb alati kasutada aseptilisi tehnikaid.

Jälgimine

Geeniravi saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida protseduuriga seotud tüsistuste, põhihaigusega seotud tüsistuse ja perioperatiivsel perioodil üldanesteesiaga seotud riskide suhtes. Patsientidel võib operatsiooni ja anesteesia mõjul tekkida põhihaiguse (st AADC-puudulikkuse) sümptomite ägenemine (vt lõik 4.8).

AADC-puudulikkuse autonoomsed ja serotonergilised sümptomid võivad püsida pärast ravi eladokageeneksparvovekiga.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Immunogeensus

Eladokageeneksuparvoveki kasutamise kogemus patsientidel, kelle AAV2-vastaste antikehade tase on $> 1 : 50$ enne ravi, ei ole saadaval.

Tserebrospinaalvedeliku lekked

Tserebrospinaalvedeliku (*cerebrospinal fluid*, CSF) lekked tekivad, kui aju või seljaaju ümbritsevas ajukelmes esineb rebend või auk, mis võimaldab tserebrospinaalvedelikul välja pääseda. Upstaza't manustatakse kahepoolse intraputaminaalse infusiooni kasutades puurauke, mistõttu võib pärast operatsiooni tekkida liikvori leke. Pärast manustamist tuleb hoolikalt jälgida eladokageeneksuparvovekiga ravi saavaid patsiente tserebrospinaalvedeliku lekete osas, eriti meningiidi ja entsefaliidi riski suhtes.

Düskineesia

AADC-puudulikkusega patsientidel võib olla kroonilise dopamiinipuuduse tõttu suurenenud tundlikkus dopamiinile. Pärast ravi eladokageeneksuparvovekiga on teatatud düskineesia esinemisest 26 patsiendil 30-st (vt lõik 4.8). Düskineesia tekkimist põhjustab dopamiinitundlikkus ning see algab üldjuhul 1 kuu pärast geeniravi manustamist ja väheneb järk-järgult mitme kuu jooksul. Düskineesia juhtumeid raviti rutiinse raviga, näiteks antidopaminergilise raviga (nt risperidoon) (vt lõik 5.1).

Viiruste edasikandumise oht

Edasikandumise riski peetakse madalaks, kuna eladokageeneksuparvoveki süsteemne jaotumine on väga piiratud (vt lõik 5.2). Ettevaatusabinõuna tuleks patsiente/hooldajaid teavitada, et nad käitleksid haavasidemetest ja/või mis tahes eritistest (pisarad, veri, ninasekreedid ja CSF) tekkinud jäätmematerjali nõuetekohaselt, mis võib hõlmata nende säilitamist suletud kottides enne kõrvaldamist ning soovitusi patsientidele/hooldajatele kanda sideme vahetamisel ja jäätmete kõrvaldamisel kindaid. Neid ettevaatusabinõusid tuleb järgida 14 päeva jooksul pärast eladokageeneksuparvoveki manustamist. Patsientidel/hooldajatel on soovitatav kanda sideme vahetamisel ja jäätmete kõrvaldamisel kindaid, eriti kui hooldaja on rase, imetab või põeb immuunpuudulikkust.

Vere, elundite, kudede ja rakkude doonorlus

Upstaza'ga ravitud patsiendid ei tohi loovutada verd, organeid, kudesid ega rakke transplantatsiooniks.

Naatriumi ja kaaliumi sisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol kaaliumi (39 mg) annuses, see tähendab põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Koostoimeid ei eeldata, kuna eladokageeneksuparvoveki süsteemne jaotumine on väga piiratud.

Vaktsineerimised

Üldiste vaktsineerimiste ja geeniravi manustamise vahel on leitud koostoimeid. Tervishoiuteenuste osutaja peab kindlaks tegema, kas patsiendi vaktsineerimiskava on vaja kohandada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Arvestades süsteemse kokkupuute puudumist ja väheolulist biojaotumist sugunäärmetesse, on iduliini edasikandumise oht madal.

Rasedus

Eladokageeneksuparvoveki kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Eladokageeneksuparvovekiga ei ole loomadel reproduktiivsusuuringuid läbi viidud (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas eladokageeneksuparvovek eritub rinnapiima.

Eladokageeneksuparvovek ei imendu pärast intraputaminaalset manustamist süsteemselt ja mõju rinnaga toidetavatele vastündinutele/imikutele ei eeldata.

Fertiilsus

Kliinilised ja mittekliinilised andmed eladokageeneksuparvoveki toime kohta fertiilsusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ohutusteavet jälgiti kolmes avatud kliinilises uuringus, milles eladokageeneksuparvoveki manustati 30 AADC-puudulikkusega patsiendile, kelle vanus annustamise ajal oli 19 kuud kuni 8,5 aastat. Patsientide jälgimise kestuse mediaan oli 59,3 kuud (minimaalselt 11,8 kuud kuni maksimaalselt 5,7 aastat). Kliinilistes uuringutes ravitud 26 patsienti kaasati pikaajalise järelkontrolli uuringusse. Järelkontrolli kestus alates geeniravi ajast oli 27,2 kuni 126,5 kuud (ligikaudu 2 kuni 10,5 aastat). Kõige sagedasem kõrvaltoime oli düskineesia; seda esines 26 (86,7%) patsiendil ja see esines 2 kuu jooksul pärast ravi.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Kõrvaltoimed on esitatud tabelis 1. Kõrvaltoimed on liigitatud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1 Kõrvaltoimete esinemine ≥ 2 patsiendil kolmes avatud kliinilises uuringus pärast ravi eladokageeneksuparvovekiga (n = 30)

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söötmissäired
Psühhiaatrilised häired	Esialgne unetus	Ärrituvus
Närvisüsteemi häired	Düskineesia	
Seedetrakti häired		Liigne süljeeritus

Tabel 2 Neurokirurgiaga seotud kõrvaltoimed, mis esinesid ≥ 2 patsiendil kolmes avatud kliinilises uuringus (n = 30)

Kõrvaltoimete kategooria	Väga sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia
Närvisüsteemi häired	Tserebrospinaalvedeliku lekkimine ^a

^a Võib sisaldada pseudomeningotseelet

Tabel 3 Anesteesia ja operatsioonijärgsed kõrvaltoimed, mis esinesid ≤ 2 nädala jooksul pärast manustamist ≥ 2 patsiendil kolmes avatud kliinilises uuringus (n = 30)

Kõrvaltoimete kategooria	Väga sage	Sage
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kopsupõletik	Mao-peensoole põletik
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemia	
Psühhiaatrilised häired	Ärrituvus	
Närvisüsteemi häired		Düskineesia
Südame häired		Tsüanoos
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon	Hüповoleemiline šokk
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Hingamispuudulikkus
Seedetrakti häired	Ülemise seedetrakti verejooks, kõhulahtisus	Suuhaavandid
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lamatise haavand	Mähkmedermatiit, lööve
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Pürekсия Ebatavaline hingamisheli	Hüpotermia
Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid		Hamba väljatõmbamine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Düskineesia

Düskineesia juhtudest teatati 26 (86,7%) isikul (vt lõik 4.4).

37 düskineesia juhtumist olid 35 juhtumit kerged kuni mõõdukad ja 2 tõsised. Enamik juhtudest kadusid ligikaudu 2 kuu pärast ja kõik kadusid 7 kuu jooksul alates sümptomite tekkimisest.

Düskineesia episoodide alguseni kuluv keskmine aeg oli 25 päeva pärast geeniravi. Düskineesia juhud raviti rutiinse meditsiinilise raviga, näiteks antidopaminergilise raviga.

Turuletulekujärgselt on täheldatud düskineesia juhtumeid, mis on kadunud rohkem kui 7 kuu pärast.

Immunogeensus

Kliinilistes uuringutes lubati osaleda patsientidel, kellel oli AAV2-vastaste antikehade tiiter $< 1 : 1200$. Kuid kõigil patsientidel, keda raviti eladokageeneksparvovekiga, olid AAV2-vastaste antikehade tiitrid enne ravi $1 : 50$ või alla selle. Pärast ravi oli enamik uuringus osalejaid (n = 20) AAV2-vastaste antikehade suhtes positiivsed vähemalt üks kord esimese 12 kuu jooksul. Üldiselt on antikehade tasemed aja jooksul stabiliseerunud või vähenenud. Kliinilistes uuringutes ei olnud võimalike immunogeensusreaktsioonide tuvastamiseks konkreetseid järelkontrolli programme, kuid teadete kohaselt ei seostatud kliinilistes uuringutes AAV2-vastaste antikehade olemasolu raskusastme suurenemise, kõrvaltoimete arvu või efektiivsuse vähenemisega.

Eladokageeneksparvoveki kasutamise kogemus patsientidel, kelle AAV2-vastaste antikehade tase oli $> 1 : 50$ enne ravi, ei ole saadaval.

Immuunvastust transgeenile ja rakulist immuunvastust ei mõõdetud.

Tserebrospinaalvedeliku lekked

3 patsiendil, kellele manustati kliinilistes uuringutes eladokageeneksparvoveki, esines tserebrospinaalvedeliku lekked. Ühel patsiendil esines kaks eraldi juhtu tõsiste kõrvaltoimetena, mis olid potentsiaalselt seotud kirurgilise protseduuriga, kuid ükski muu juhtum tõsine ei olnud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise risk on kontrollitud ja neurokirurgilise manustamise tõttu ebatõenäoline. Eladokageeneksparvoveki üleannustamise kohta puudub kliiniline kogemus. Üleannustamise korral on soovitatav kasutada sümptomaatilist ja toetavat ravi vastavalt raviarsti äranägemisele. Süsteemse immuunvastuse osas on soovitatav hoolikas kliiniline jälgimine ja laboratoorsete parameetrite (sealhulgas täisveri koos verevalemiga ja ulatusliku metaboolse paneeliga) jälgimine suhtes. Juhusliku kokkupuute juhised vt lõik 6.6.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ensüümid;
ATC-kood: A16AB26

Toimemehhanism

AADC puudulikkus on kaasasündinud viga neurotransmitteri biosünteesis autosomaalse retsessiivse pärandumisega dopadekarboksülaasi (*DDC*) geenis. *DDC* geen kodeerib AADC ensüümi, mis muundab L-3,4-dihüdroksüfenüülalaniini (L-DOPA) dopamiiniks. *DDC* geeni mutatsioonide tagajärjel väheneb või puudub täielikult AADC ensüümi aktiivsus, mistõttu väheneb dopamiini sisaldus ja enamiku AADC puudulikkusega patsientide arengu verstaapostide saavutamine ebaõnnestub.

Eladokageeneksparvovek on geeniravi, mis põhineb rekombinantsel AAV2 vektoril, mis sisaldab inimese *DDC* geeni cDNA-d. Pärast toote infusiooni *putamenisse* toimub AADC ensüümi ekspressioon ja seejärel dopamiini tootmine ning seeläbi areneb ravitud AADC puudulikkusega patsientidel välja motoorne funktsioon.

Farmakodünaamilised toimed

L-6-[¹⁸F] fluoro-3,4-dihüdroksüfenüülalaniini (¹⁸F-DOPA) neeldumine kesknärvisüsteemis (KNS)
¹⁸F-DOPA omastamise mõõtmine *putamenides* positronemissioontomograafia (PET) abil pärast ravi on *de novo* dopamiini tootmise objektiivne mõõtmine ajus ja hindab *DDC* geeni transduktsiooni edukust ja stabiilsust aja jooksul. Suuremal osal patsientidest täheldati püsiva PET-spetsiifilise neeldumise vähest suurenemist. Suurenemine oli ilmne juba 6 kuu möödumisel ravi alustamisest, see suurenes veel 12 kuud pärast ravi ning püsis vähemalt 5 aastat.

Tabel 4 ¹⁸F-DOPA neeldumise muutus protsentides pärast ravi eladokageeneksparvovekiga (uuringud AADC-010 ja AADC-011)

Ajapunkt	12. kuu (n = 19)	24. kuu (n = 17)	60. kuu (n = 11)
PET-spetsiifiline neeldumine, muutus %-des algtasemega võrreldes	220,3	261,39	287,88

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Upstaza geeniravi efektiivsust hinnati kahes kliinilises uuringus (AADC-010, AADC-011). Need 2 uuringut hõlmasid 22 raske AADC puudulikkusega patsienti, kellel diagnoositi haigus vähenenud homovaniilhappe ja 5-hüdroksüindooläädikhappe ning suurenenud L-DOPA CSF-i taseme, *DDC* geenimutatsiooni mõlemas alleelis esinemise ning AADC puudulikkuse kliiniliste sümptomite (sh arenguviivitus, hüpotoonia, düstoonia ja okulogüüriline kriis [OGC]) põhjal. Need patsiendid ei olnud saavutanud uuringu eelselt motoorse arengu verstaapost, sealhulgas istumis-, seismis- või kõndimisvõimet, mis vastas raskele fenotüübile. Patsiente raviti ühe operatsiooniseansi ajal koguannusega $1,8 \times 10^{11}$ vg (N = 13) või $2,4 \times 10^{11}$ vg (N = 9). Efektiivsuse ja ohutuse näitajad olid 2 annuse puhul sarnased.

Uuringus AADC-010 ja uuringus AADC-011 koguti vastavalt 60. kuu ja 12. kuu ajahetkedele järgnevad andmed pikaajalises järelkontrolli uuringus AADC-1602, nagu allpool märgitud, andmelõpu kuupäevaga 16. juuni 2023.

Uuringus AADC-CU/1601 kasutati vanema tootmisprotsessiga toodetud ravimit. Sellesse uuringusse kaasati 8 osalejat ja uuringu tulemused olid sarnased, kasu kestis kuni 126,5 kuud.

Motoorika

Motoorse eesmärgi saavutamise määramiseks kasutati Peabody motoorse arengu skaala 2. versiooni (Peabody Developmental Motor Scale, PDMS-2). PDMS-2 on kuni 5-aastase lapse motoorse arengu hindamiseks ja see hõlmab nii jäme- kui ka peenmotoorikat ning sisaldab punkte, mis kajastavad konkreetset motoorse eesmärgi saavutamist. PDMS-2 motoorsed elemendid valiti selleks, et määrata kindlaks patsientide arv, kes saavutasid vähemalt järgmised motoorsed eesmärgid (oskuse valdamine – skoor 2): 1) täielik pea kontroll (istumine puusatoeta ja pea hoidmine joondatult, pöörates pead mänguasja järgi 8 sekundit), 2) abistamata istumine (istumine toeta ja tasakaalu hoidmine istuvas asendis 60 sekundit), 3) toega seismine (vähemalt 4 vahelduva sammu astumine kas kohapeal või edasi liikudes, hindaja käed ümber lapse keha), ja 4) abiga kõndimine (kõnd vähemalt 8 jalga vahelduvate sammudega, hindaja patsiendi kõrval ja hoides ainult lapse ühest käest).

Tabelis 5 on kokku võetud esmase analüüsi tulemused, millega hinnati põhiliste motoorsete verstaapostide (oskus) saavutanud patsientide arvu 24 kuud, 60 kuud ja 96 kuud pärast geeniravi.

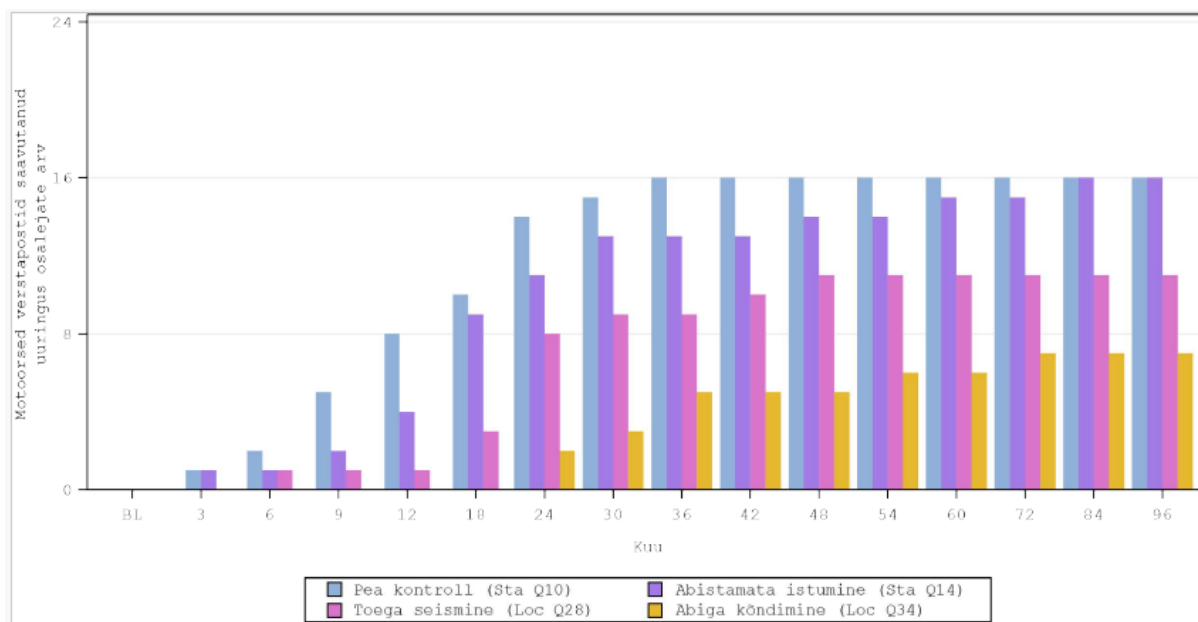
Ravi eladokageeneksuparvovekiga näitas motoorsete verstaapostide saavutamist, mida täheldati juba 3 kuud pärast operatsiooni. Motoorika peamiste verstaapostide saavutamine jätkus või püsis rohkem kui 24 kuud ja kuni 96 kuud vastavalt 8 aastat kestnud järelkontrollile (joonis 2).

Tabel 5 Uuringus osalejate kumulatiivne arv, kes saavutasid PDMS-2 motoorsed verstaapostid (oskused) 24. kuul, 60. kuul ja 96. kuul (uuringud AADC-010, AADC-011 ja AADC-1602; N = 22)

Motoorne verstaapost / kuu	Uuringus osalejate arv (%)		
	24. kuu	60. kuu	96. kuu
Täielik pea kontroll	14 (64)	16 (73)	16 (73)
Abistamata istumine	11 (50)	15 (68)	16 (73)
Toega seismine	8 (36)	11 (50)	11 (50)
Abiga kõndimine	2 (9)	6 (27)	7 (32)

Joonis 2

Uuringus osalejate kumulatiivne arv, kes saavutasid PDMS-2 motoorse verstaposti (oskuse valdamine) 96. kuuks (uuringud AADC-010, AADC-011 ja AADC-1602)

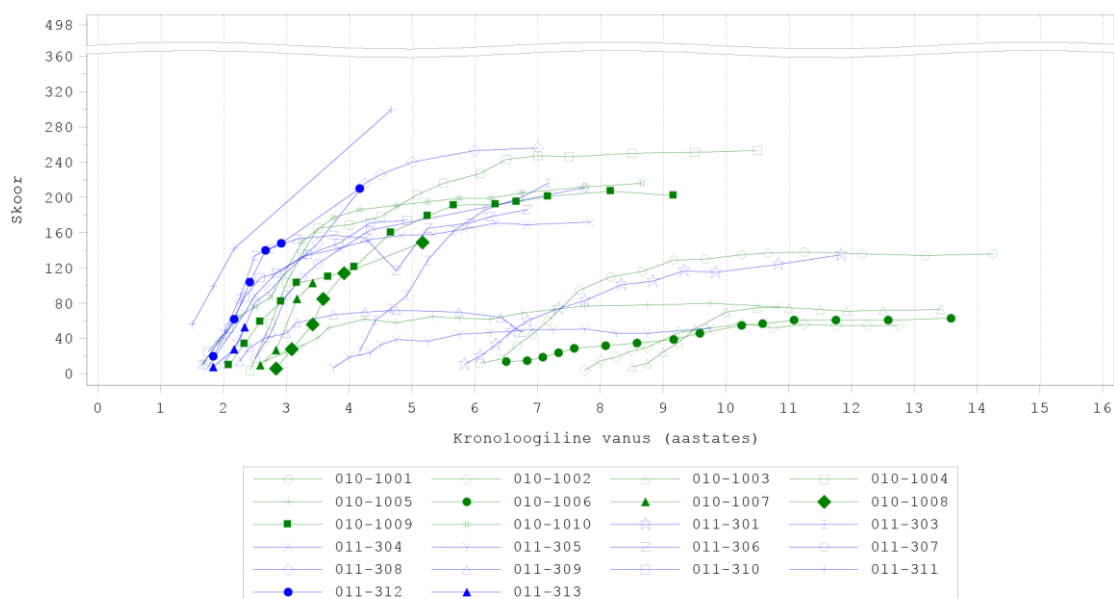


PDMS-2 üldskoor

PDMS-2 üldskoori mõõdeti kliinilistes uuringutes teisese tulemusnäitajana. PDMS-2 maksimumskoorid on 450...482, sõltuvalt vanusest (< 12 kuud või > 12 kuud). Kõigil eladokageeneksparvovekiga ravitud uuringus osalejatel täheldati aja jooksul võrreldes ravieelse tasemega keskmiste PDMS-2 üldskooride tõusu, millest mõned olid märgatavad juba 3. kuul (joonis 3). 24. kuu ajahetkel oli PDMS-2 üldskoori vähimruutude (*least squares*, LS) keskmine muutus algtasemega võrreldes 111,2 punkti. PDMS-2 üldskoori paranemine võrreldes algtasemega esines juba 12 kuud pärast ravi (77,6 punkti) ja püsis 60. kuuni (139,0 punkti) ja 96 kuud (141,6). Nooremas eas eladokageeneksparvoveki saavatel patsientidel on ravivastus kiirem ja ravivastuse lõplik tase tundub olevat ka kõrgem.

Joonis 3

Keskmine PDMS-2 üldskoor visiidi järgi – kuni 96. kuu lõpuni (uuringud AADC-010, AADC-011 ja AADC-1602; N = 22)



Kliinilistes uuringutes koguti teiseste tulemusnäitajatenä järgmisi andmeid.

Kognitiivsed ja suhtlemisoskused

Uuringutes AADC-010 ja AADC-011 hinnati kognitiivset ja keele arengut tunnetuse, keele ja motoorse arengu standardse hindamisvahendiga Bayley-III imikutele ja väikelastele (vanus 1...42 kuud). Keele alaskaala koosneb vastuvõtlikust ja väljendusrikkast suhtlusest.

Aja jooksul kõigil uuringus osalejatel kognitiivse ja üldise keele arengu, mis on vastuvõtliku ja väljendusriikka suhtluse kombineeritud skoor, keskmised skoorid järk-järgult ja püsivalt suurenesid. Kognitiivse arengu alaskaala toorandmete keskmine üldskoor algtasemel oli 12,41 (N = 22). Kognitiivse skoori vähimruutude keskmiseks muutuseks oli suurenemine 12. kuul 12,3, 24. kuul 16,4 ja 60. kuul 23,6. Keelearengu alaskaala toorandmete keskmine üldskoor algtasemel oli 18,09 (N = 22). Keelearengu skoori vähimruutude keskmiseks muutuseks oli suurenemine 12. kuul 7,6, 24. kuul 10,1 ja 60. kuul 14,9.

Kehakaal

18 uuringus osalejat 19-st (95%) säilitasid (47%, 9 uuringus osalejat) või suurendasid (47%, 9 uuringus osalejat) 12 kuu jooksul kehakaalu soo- ja vanusepõhise kasvugraafiku järgi.

Lõtvus (hüpotoonia), jäseme düstoonia, stiimuliga esile kutsutud düstoonia

Pärast geeniteraapiat vähenes aja jooksul lõtvuse (hüpotoonia) sümptomitega uuringus osalejate osakaal 80,0%-st algtasemel (N = 20) 41,2%-ni 12. kuul (N = 17). Ühelgi uuringus osalejal ei esinenud 12 kuud pärast ravi jäseme düstooniat võrreldes algtasemel 70,0%-ga uuringus osalejatest (N = 20).

OGC episoodid

Pärast geeniteraapiat vähenes OGC hoogude kestus, mis jätkus kuni 12 kuud pärast ravi. Keskmine OGC kestus algtasemel oli 11,90 tundi nädalas (N = 21). Kolmandaks kuuks pärast ravi see aeg vähenes 1,39 tunni võrra nädalas (N = 19) ja 12. kuuks 4,82 tunni võrra nädalas (N = 6).

Eladokageeneksparvoveki mõju AADC puudulikkuse autonoomsetele sümptomitele ei ole süstemaatiliselt hinnatud

Erandlikud asjaolud

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet. Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Eladokageeneksparvoveki farmakokineetilisi uuringuid ei ole läbi viidud. Eladokageeneksparvoveki infundeeritakse otse ajusse ja selle levikut väljapoole kesknärvisüsteemi ei ole täheldatud.

Jaotumine

AAV2-hAADC viiruse vektori biojaotust veres ja uriinis mõõdeti uuringus osalejatel, kasutades valideeritud reaalajas kvantitatiivse polümeraasi ahelreaktsiooni analüüsi. Ühel eladokageeneksparvovekiga ravitud uuringus osalejal leiti 6. kuul uriinis selle väga vähene sisaldus, tunduvat alla terapeutilise kontsentratsiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Eladokageeneksparvoveki mõju hindamiseks kartsinogeensusele, mutageensusele või fertiilsuse halvenemisele ei ole loomkatseid läbi viidud. Loomkatsetes ei täheldatud toksikoloogilisi toimeid isas-ega emasloomade reproduktiivorganitele.

Rottidel kuni 6 kuud pärast bilateraalset infusiooni putameni ei täheldatud toksilisust annustes, mis olid 21 korda kõrgemad kui inimese raviannus, vg ajumassi ühiku (g) alusel.

Rottidel tehtud uuringud ei näidanud viiruse eritumist veres või muudes süsteemsetes kudedes väljaspool kesknärvisüsteemi, välja arvatud 7. päeval tserebrospinaalvedelikus, kui see oli positiivne (koopiat/μg DNA-d) 6-kuulises toksikoloogia uuringus. Järgnevatel ajahetkedel (30., 90. ja 180. päev) analüüsimisel olid kõik proovid negatiivsed.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kaaliumkloriid
Naatriumkloriid
Kaaliumdivesinikfosfaat
Dinaatriumvesinikfosfaat
Poloksameer 188
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata külmutatud viaal

5 aastat

Pärast ülessulutamist ja avamist

Pärast ülessulutamist ei tohi ravimit enam külmutada.

Täidetud süstal, mis on ette valmistatud aseptilistes tingimustes operatsioonikohta viimiseks, tuleb kohe ära kasutada; kui seda kohe ei kasutata, võib seda säilitada toatemperatuuril (kuni 25 °C) ja kasutada 6 tunni jooksul alates toote ülessulutamisest.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida sügavkülmutatuna temperatuuril $\leq -65\text{ °C}$.

Hoida viaali välispakendis.

Säilitamistingimusi pärast ravimpreparaadi ülessulutamist ja avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi borosilikaatklaasist viaal, millel on silikoonitud klorobutüülist punnkork ja alumiinium-/plastkork.

Pakendis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Iga viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Seda ravimit tohib infundeerida ainult koos SmartFlow ventrikulaarse kanüüliga.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud viirust. Eladokageeneksuparvoveki ja lahusega kokkupuutunud materjalide (tahked ja vedelad jäätmed) käsitlemisel tuleb ettevalmistamise, manustamise ja hävitamise ajal kanda isikukaitsevahendeid (sh kitlit, kaitseprille, maski ja kindaid).

Ülessulatamine haigla apteegis

- Upstaza tarnitakse apteeki sügavkülmutatult ja seda tuleb hoida kuni kasutamiseks ettevalmistamiseni välispakendis temperatuuril $\leq -65\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Upstaza't tuleb käsitleda aseptiliselt steriilsetes tingimustes.
- Laske Upstaza sügavkülmutatud viaalil toatemperatuuril püstiselt sulada, kuni selle sisu on täielikult üles sulanud. Pöörake viaali õrnalt ligikaudu 3 korda ümber; ÄRGE loksutage.
- Kontrollige Upstaza't pärast segamist. Kui märkate osakesi, hägusust või värvuse muutust, ärge toodet kasutage.

Manustamiseelne ettevalmistamine

- Toimetage viaal, süstal, nõel, süstla kork, steriilsed kotid või steriilsed pakendid kohale vastavalt haigla protseduurile ülekandmiseks ja täidetud süstla kasutamiseks plaanitud kirurgilises komplektis ning märgistage see bioloogilise ohutuse kapi (*Biological Safety Cabinet*, BSC) jaoks vastavalt. Kandke steriilseid kindaid ja muid isikukaitsevahendeid (sh kitlit, kaitseprille, maski ja kindaid), nagu on ette nähtud bioloogilist ohutust tagavas tavalises protseduuris.
- Avage 1 ml või 5 ml süstal [1 ml või 5 ml polüpropüleenist süstlad lateksivaba elastomeerist kolviga, mida on määratud meditsiinilise silikoonõliga] ja märgistage tootega täidetud süstlana vastavalt apteegi protseduurile ja kohalikele eeskirjadele.
- Kinnitage 18 või 19 G filtrinõel [18 G või 19 G, 1,5-tolline, roostevabast terasest, 5 µm filtrinõelad] süstla külge.
- Tõmmake kogu Upstaza viaali maht süstlasse. Pöörake viaal ja süstal ümber ja natuke tõmmake või keerake nõela vastavalt vajadusele, et tagada toote maksimaalne väljatõmbamine.
- Tõmmake süstlasse õhku, et nõel saaks tootest tühjaks. Eemaldage nõel ettevaatlikult 1 ml või 5 ml Upstaza't sisaldavalt süstlalt. Eemaldage süstlast õhk, kuni selles ei ole õhumulle, ja seejärel sulgege süstla korgiga.
- Mähkige süstal ühte steriilsesse kilekotti (või mitmesse kotti, vastavalt haigla standardprotseduurile) ja asetage see sobivasse sekundaarsesse konteinerisse (nt kõva plastist jahuti), et viia see toatemperatuuril operatsioonisaali. Süstla kasutamist (st süstla ühendamist süstlapumbaga ja kanüüli eeltäitmist) tuleb alustada 6 tunni jooksul alates toote ülessulatamisest.

Manustamine operatsioonisaalis

- Ühendage Upstaza't sisaldav süstal tihedalt SmartFlow ventrikulaarse kanüüliga.
- Paigaldage Upstaza süstal süstla infusioonipumpa, mis ühildub 1 ml või 5 ml süstlaga. Pumbake Upstaza infusioonipumbaga kiirusel 0,003 ml/min kuni esimese Upstaza tilga nõela otsast nähtavale ilmuniseni. Peatuge ja oodake, kuni olete infusiooniks valmis.

Ravimpreparaadi hävitamisel või juhuslikul kokkupuutel tuleb rakendada ettevaatusabinõusid

- Vältida tuleb juhuslikku kokkupuudet eladokageeneksuparvovekiga, sealhulgas kokkupuudet naha, silmade ja limaskestadega.
- Nahale sattumisel tuleb kahjustatud piirkonda põhjalikult seebi ja veega puhastada vähemalt 5 minutit. Silma sattumisel tuleb vastavat piirkonda põhjalikult loputada veega vähemalt 5 minutit.

- Nõelatorkevigastuse korral tuleb kahjustatud piirkonda põhjalikult puhastada seebi ja veega ja/või desinfitseerimisvahendiga.
- Kasutamata eladokageeneksuparvovek või jäätmematerjalid tuleb ära visata vastavalt kohalikele ravimijäätmete käitlemise juhistele. Võimalikud lekked tuleb ära pühkida imava marliga ja desinfitseerida pleegiti lahusega ja seejärel alkoholiga immutatud lappidega.
- Pärast manustamist loetakse ülekandumise riski madalaks. Soovitav on, et hooldajad ja patsiendi pereliikmed järgiksid 14 päeva pärast eladokageeneksuparvoveki manustamist patsiendi kehavedelike ja jäätmete käsitlemisel nõuetekohaseid ettevaatusabinõusid (vt lõik 4.4).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1653/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. juuli 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL
VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE
TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

MassBiologics South Coast
1240 Innovation Way
Fall River
MA 02720
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Upstaza turule toomist igas liikmesriigis lepib müügiloa hoidja riigi pädeva ametiasutusega kokku hariduslike materjalide sisu ja vormi (nt kirurgiline juhend ja apteegi käsiraamat), sealhulgas teavitamiskanalid, teabe levitamise viisid ja programmi muud aspektid.

Müügiloa hoidja peab tagama, et Upstaza tarnitakse valitud ravikeskustele, mis viivad läbi ravimi manustamist, kus kvalifitseeritud personal on saanud õppematerjale, sealhulgas Upstaza kirurgilise juhendi ja apteegi käsiraamatu.

Ravikeskused valitakse järgmiste kriteeriumide alusel.

- Stereotaktilise neurokirurgia kogemusega neurokirurgi kohalolek või koostöö neurokirurgiga, kes oskab Upstazat manustada.
- Kliinilise apteegi olemasolu, mis on võimeline käsitsema ja ette valmistama adenoviirusvektoritel põhinevaid geeniteraapia tooteid.
- Ravikeskuse apteegis on ravimite hoidmiseks saadaval ülimadala temperatuuriga sügavkülmikud ($\leq -65\text{ °C}$).

Väljaõpe ja juhised mõjutatud materjalide ohutuks käsitlemiseks ja hävitamiseks 14 päeva jooksul pärast ravimi manustamist tuleb samuti esitada koos teabega vere, elundite, kudede ja rakkude siirdamise välistamise kohta pärast Upstaza manustamist.

Ravikeskuste kvalifitseeritud personalile (st neuroloogid, neurokirurgid ja proviisorid) tuleb anda järgmisi õppematerjale.

- Ravimi omaduste heakskiidetud kokkuvõte.
- Kirurgiline koolitus Upstaza manustamise osas, sh kirjeldused nõutavate seadmete, materjalide ja protseduuride kohta, mida vajatakse Upstaza stereotaktiliseks läbiviimiseks. Upstaza kirurgilise juhendi eesmärk on tagada toote õige kasutamine, et minimeerida manustamisprotseduuriga seotud riske, sh tserebrospinaalvedeliku leket.
- Apteekrite koolitus, sh teave Upstaza vastuvõtmise, säilitamise, väljastamise, ettevalmistamise, tagastamise ja/või hävitamise kohta ning aruandekohustus.

Enne protseduuri kavandamist vaatab PTC Terapeutid esindaja läbi Upstaza kirurgilise juhendi koos neurokirurgiga ja apteegi juhendi koos farmatseudiga.

Patsiendid ja nende hooldajad peavad olema varustatud järgmiste materjalidega, sealhulgas:

- patsiendi infoleht, mis peaks olema saadaval ka alternatiivses vormingus (sh suures trükis ja audiofailina).
- patsiendi teabekaart.
 - Rõhutada ettevaatusabinõusid, et minimeerida edasikandumise ohtu.
 - Rõhutada järelkontrolli visiitide ning kõrvaltoimetest patsiendi arstile teatamise olulisust.
 - Teavitada tervishoiutöötajaid, et patsient on saanud geeniravi ja et on oluline teatada kõrvaltoimetest.
 - Esitada kontaktandmed kõrvaltoimetest teatamiseks.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artikli 14 lõikele 8 rakendab müügiloa hoidja ette nähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Uuring AADC-1602 (kliiniliste uuringute jätku-uuring) Upstaza pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse edasiseks iseloomustamiseks aromaatses aminohappe dekarboksülaasi (AADC) puudulikkusega ja raske fenotüübiga patsientidel esitab müügiloa hoidja uuringu AADC-1602 (10 aastat kestev järelkontroll patsientidel, kes olid kaasatud kliinilistesse uuringutesse AADC-CU/1601, AADC-010 ja AADC-011) tulemused.	Iga-aastane esitamine iga-aastaselt uuendamisel Lõplik aruanne: detsember 2032
Uuring PTC-AADC-MA-406 (registriuuring) Upstaza pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse edasiseks iseloomustamiseks aromaatses aminohappe dekarboksülaasi (AADC) puudulikkusega ja raske fenotüübiga patsientidel viib müügiloa hoidja läbi uuringu PTC-AADC-MA-406 (mitmekeskuseline ja longitudinaalne vaatlusuuring kõigi maailmas selle turustatava ravimiga ravitud patsientide kohta, registrist saadud andmete põhjal) kokkulepitud uuringuplaani järgi ja esitab selle tulemused.	Iga-aastane esitamine iga-aastaselt uuendamisel

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vektorgenoomi / 0,5 ml infusioonilahuses
eladokageeneksuparvovek

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

0,5 ml lahust sisaldab $2,8 \times 10^{11}$ eladokageeneksuparvoveki vektorgenoomi

3. ABIAINED

Abiained: kaaliumkloriid, naatriumkloriid, kaaliumdivesinikfosfaat, dinaatriumvesinikfosfaat, poloksameer 188, süstevesi. Lisateavet lugege infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ühekordne manustamine kahepoolse intraputaminaalse infusioonina kummagi putameni kahte kohta.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intraputaminaalne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida sügavkülmas temperatuuril $\leq -65\text{ °C}$.
Hoida viaali välispakendis.
Pärast ülessulatumist kasutada viaali 6 tunni jooksul. Mitte uuesti sügavkülmutada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim tuleb ära visata.
See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud viirust.
Jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1653/001

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESTEL SISEPAKENDITEL
VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vg / 0,5 ml infusioonilahus
eladokageeneksuparvovek
Intraputaminaalseks kasutamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: Teave patsiendile

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vektorgenoomi / 0,5 ml infusioonilahuses Eladokageeneksuparvovek

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Saate aidata, teatades kõigist teie või teie lapse võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõigu 4 lõpuosa.

Enne kui teile või teie lapsele ravimit manustatakse lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile või teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Upstaza ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Upstaza kasutamist teil või teie lapsel
3. Kuidas Upstaza't teile või teie lapsele manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Upstaza't säilitatakse
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Upstaza ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Upstaza

Upstaza on geeniteraapia ravim, mis sisaldab toimeainet eladokageeneksuparvovek.

Milleks Upstaza't kasutatakse

Upstaza't kasutatakse selliste 18 kuu vanuste ja vanemate patsientide raviks, kellel on valgu aromaatses aminohapete dekarboksülaasi (AADC) puudulikkus. See valk on oluline teatud ainete tootmiseks, mida närvisüsteem vajab korralikult toimimiseks.

AADC puudulikkus on pärilik ja seda põhjustab mutatsioon (muutus) geenis, mis kontrollib AADC tootmist (nimetatakse ka *dopa dekarboksülaasi* ehk *DDC*-geeniks). Seisund takistab lapse närvisüsteemi arengut, mis tähendab, et lapsepõlves ei arene õigesti paljud keha funktsioonid, sealhulgas liikumine, söömine, hingamine, kõnelemine ja vaimsed võimed.

Kuidas Upstaza toimib

Upstaza toimeaine eladokageeneksuparvovek on adeno-assotsieerunud viirus, mida on muudetud, et see sisaldaks õigesti toimivat *DDC* geeni koopiat. Upstaza't manustatakse infusioonina (tilkadena) aju piirkonda, mida nimetatakse ladina keeles *putameniks* (läätsuuma külgmise osa), kus toodetakse AADC-d. Adeno-assotsieerunud viirus võimaldab *DDC* geenil liikuda ajurakkudesse. Nii võimaldab Upstaza rakkudel toota AADC-d, et keha saaks seejärel valmistada närvisüsteemi jaoks vajalikke aineid.

Geeni edastamiseks kasutatav adeno-assotsieerunud viirus ei põhjusta inimestel haigust.

2. Mida on vaja teada enne Upstaza kasutamist teil või teie lapsel

Teile või teie lapsele ei anta Upstaza't järgmistel juhtudel:

- kui teie või teie laps olete eladokageeneksparvoveki või mis tahes teiste koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- Esineda võib kergeid või mõõdukaid kontrollimatuid tõmblevaid liigutusi (nimetatakse ka düskineesiaks) või unehäireid (unetus); need võivad halveneda 1 kuu jooksul pärast ravi Upstaza'ga ja kesta mitu kuud pärast seda. Teie lapse arst otsustab, kas teie või teie laps vajate nende häirete ravi.
- Arst jälgib teid või teie last Upstazaga ravimisel tekkivate tüsistuste, nagu aju ümbritseva vedeliku leke, meningiit või entsefaliit, suhtes.
- Operatsioonile järgnevatel päevadel jälgib arst teid või teie last operatsiooni, haiguse ja üldanesteesia võimalike tüsistuste suhtes. Mõned haigussümptomid võivad selle aja jooksul ägeneda.
- Mõned AADC-puudulikkuse konkreetsed sümptomid võivad jätkuda pärast ravi, näiteks mõju meeleolule, higistamisele ja kehatemperatuurile.
- Pärast ravi võib mõni ravim sattuda teie või teie lapse kehavedelikku (nt pisarad, veri, ninasekreedid ja liikvor); seda nimetatakse edasikandumiseks. Teie või teie laps ja lapse hooldaja (eriti kui on rase, imetab või pärsitud immuunsüsteemiga) peate kandma kindaid ning enne äraviskamist asetama kasutatud sidemed ja muud pisarate ja ninasekreediga jäätmed suletud kottidesse. Järgige neid ettevaatusabinõusid 14 päeva jooksul.
- Pärast ravi Upstaza'ga ei tohi teie või teie laps loovutada doonorina verd, organeid, kudesid ega rakke. Seda seetõttu, et Upstaza on geeniteraapia ravim.

Lapsed ja noorukid

Upstaza kasutamist alla 18 kuu vanustel lastel **ei ole** uuritud. Kogemused üle 12-aastaste lastega on piiratud.

Muud ravimid ja Upstaza

Teatage oma arstile, kui teie võtate või teie laps võtab, olete/on hiljuti võtnud või kavatsete/kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid.

Teie arst kinnitab, kas teie või teie laps võite/võib saada vaktsineerimisi nagu tavaliselt või on vaja vaktsineerimiskava kohandada.

Rasedus ja imetamine ja viljakus

Selle ravimi mõju rasedusele ja sündimata lapsele ei ole teada.

Upstaza kasutamist imetavatel naistel ei ole uuritud.

Upstaza toime kohta meeste või naiste fertiilsusele andmed puuduvad.

Upstaza sisaldab naatriumi ja kaaliumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol kaaliumi (39 mg) annuses, see tähendab põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

3. Kuidas Upstaza't teile või teie lapsele manustatakse

- Upstaza't tohivad teile või teie lapsele operatsioonisaalis manustada ajuoperatsioonide kogemusega neurokirurgid.

- Upstaza't manustatakse anesteetikumi all. Neurokirurg räägib teile anesteesiast ja sellest, kuidas seda manustatakse.
- Enne Upstaza manustamist teeb neurokirurg kaks väikest auku teie või teie lapse pealusesse, ühe kummalegi küljele.
- Seejärel infundeeritakse Upstaza't nende aukude kaudu teie või teie lapse aju nelja kohta, piirkonda nimega *putamen*.
- Pärast infusiooni suletakse need kaks auku ja teile või teie lapsele tehakse aju skaneerimine.
- Teie või teie laps peate/peab mõneks päevaks haigla lähedusse või haiglasse jääma, et võimaldada paranemise jälgimist ja kontrollida operatsiooni või anesteesiaga seotud kõrvaltoimete esinemist.
- Arst kutsub teid või teie last haiglasse kaks korda, üks kord umbes 1 nädal pärast operatsiooni, seejärel 3 nädalat pärast operatsiooni, et jätkata taastumise järelkontrolli ja kontrollida operatsioonist ja ravist tingitud kõrvaltoimete esinemist.

Kui teile või teie lapsele manustatakse Upstaza't rohkem kui ette nähtud

Kuna seda ravimit manustab teile või teie lapsele arst, on ebatõenäoline, et teile või teie lapsele antakse liiga palju ravimit. Kui see juhtub, ravib arst sümptomeid vastavalt vajadusele.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Upstaza'ga võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- Unetus (unehäired)
- Düskineesia (kontrollimatud tõmblevad liigutused)

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- Toitmisraskused
- Ärrituvus
- Suurenenud süljevool

Upstaza manustamiseks tehtud operatsiooniga võivad kaasneda järgmised kõrvaltoimed.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- Punaste vereliblede madal sisaldus (aneemia)
- Aju ümbritseva vedeliku (tserebrospinaalvedeliku) leke (võimalikeks sümptomiteks on peavalu, iiveldus ja oksendamine, kaelavalu või jäikus, kuulmise muutus, tasakaalutustunne, pearinglus või peapööritustunne)

Järgmised kõrvaltoimed võivad esineda 2 nädala jooksul pärast Upstaza manustamise operatsiooni ja võivad olla tingitud anesteesiast või operatsioonijärgsetest mõjudest.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- Kopsupõletik
- Vere madal kaaliumisisaldus
- Ärrituvus
- Hüpotensioon (madal vererõhk)
- Seedetrakti verejooks, kõhulahtisus
- Lamatise haavand
- Palavik
- Ebatavaline hingamisheli

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- Mao-pensoolepõletik
- Düskineesia (kontrollimatud tõmblevad liigutused)
- Tsüanoos (naha sinakas värvus, mida põhjustab hapnikuvaegus veres)
- Hüpotermiline šokk (raske vere või kehavedelike kaotus)
- Hingamispuudulikkus
- Suuhaavandid
- Mähkmelööve, lööve
- Hüpotermia (madal kehatemperatuur)
- Hamba väljatõmbamine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Upstaza't säilitatakse

Järgmine teave on mõeldud ainult arstidele.

Upstaza't säilitatakse haiglas. Seda tuleb säilitada ja transportida sügavkülmutatuna temperatuuril $\leq -65^{\circ}\text{C}$. Seda sulatatakse üles enne kasutamist ja pärast sulatamist tuleb see ära kasutada 6 tunni jooksul. Seda ei tohi uuesti sügavkülmutada.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast Kõlblik kuni/EXP.

6. Pakendi sisu ja muu teave**Mida Upstaza sisaldab**

- Toimeaine on eladokageeneksuparvovek. Iga 0,5 ml lahust sisaldab $2,8 \times 10^{11}$ eladokageeneksuparvoveki vektorgenoome.

Teised koostisosad on kaaliumkloriid, naatriumkloriid, kaaliumdivesinikfosfaat, dinaatriumvesinikfosfaat, poloksameer 188, süstevesi (vt lõik 2 „Upstaza sisaldab naatriumi ja kaaliumi“).

Kuidas Upstaza välja näeb ja pakendi sisu

Upstaza on selge kuni kergelt läbipaistmatu, värvitu kuni õrnalt valkjase infusioonilahus, mis tarnitakse läbipaistvas klaasist viaalis.

Iga karp sisaldab 1 viaali.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

PTC Therapeutics International Ltd. (Iirimaa)

+353 (0)1 447 5165

medinfo@ptcbio.com

FR

PTC Therapeutics France

Tel: +33(0)1 76 70 10 01

medinfo@ptcbio.com

Infoleht on viimati uuendatud

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet. Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
See infoleht on kõigis ELi/EMP keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Upstaza ettevalmistamise, manustamise, juhusliku kokkupuute korral rakendatavate meetmete ja hävitamise juhised

Iga viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Seda ravimit tohib infundeerida ainult koos SmartFlow ventrikulaarse kanüüliga.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud viirust. Eladokageeneksparvoveki ja lahusega kokkupuutuvate materjalide (tahked ja vedelad jäätmel) käsitlemisel tuleb ettevalmistamise, manustamise ja hävitamise ajal kanda isikukaitsevahendeid (sh kitlit, kaitseprille, maski ja kindaid).

Ülessulamine haigla apteegis

- Upstaza tarnitakse apteeki sügavkülmutatult ja seda tuleb hoida kuni kasutamiseks ettevalmistamiseni välispakendis temperatuuril $\leq -65^{\circ}\text{C}$.
- Upstaza't tuleb käsitleda aseptiliselt steriilsetes tingimustes.
- Laske Upstaza sügavkülmutatud viaalil toatemperatuuril püstises asendis sulada seni, kuni selle sisu on täielikult üles sulanud. Pöörake viaali õrnalt ligikaudu 3 korda ümber; ÄRGE loksutage.
- Kontrollige Upstaza't pärast segamist. Kui märkate osakesi, hägusust või värvuse muutust, ärge toodet kasutage.

Manustamiseelne ettevalmistamine

- Toimetage viaal, süstal, nõel, süstla kork, steriilsed kotid või steriilsed pakendid kohale vastavalt haigla protseduurile ülekandmiseks ja täidetud süstla kasutamiseks plaanitud kirurgilises komplektis ning märgistage see bioloogilise ohutuse kapi (*Biological Safety Cabinet*, BSC) jaoks vastavalt. Kandke steriilseid kindaid ja muid isikukaitsevahendeid (sh kitlit, kaitseprille, maski ja kindaid), nagu on ette nähtud bioloogilist ohutust tagavas tavalises protseduuris.

- Avage 1 ml või 5 ml süstal [1 ml või 5 ml polüpropüleenist süstlad lateksivaba elastomeerist kolviga, mida on määratud meditsiinilise silikoonõliga] ja märgistage tootega täidetud süstlana vastavalt apteegi protseduurile ja kohalikele eeskirjadele.
- Kinnitage 18 või 19 G filtrinõel [18 G või 19 G, 1,5-tolline, roostevabast terasest, 5 µm filtrinõelad] süstla külge.
- Tõmmake kogu Upstaza viaali maht süstlasse. Pöörake viaal ja süstal ümber ja natuke tõmmake või keerake nõela vastavalt vajadusele, et tagada toote maksimaalne väljatõmbamine.
- Tõmmake süstlasse õhku, et nõel saaks tootest tühjaks. Eemaldage nõel ettevaatlikult 1 ml või 5 ml Upstaza't sisaldavalt süstlalt. Eemaldage süstlast õhk, kuni selles ei ole õhumulle, ja seejärel sulgege süstla korgiga.
- Mähkige süstal ühte steriilsesse kilekotti (või mitmesse kotti, vastavalt haigla standardprotseduurile) ja asetage see sobivasse sekundaarsesse konteinerisse (nt kõva plastjahuti), et viia see toatemperatuuril operatsioonisaali. Süstla kasutamist (st süstla ühendamist süstlapumbaga ja kanüüli eeltäitmist) tuleb alustada 6 tunni jooksul alates toote ülessulatamisest.

Manustamine operatsioonisaalis

- Ühendage Upstaza't sisaldav süstal tihedalt SmartFlow ventrikulaarse kanüüliga.
- Paigaldage Upstaza süstal süstla infusioonipumpa, mis ühildub 1 ml või 5 ml süstlaga. Pumbake Upstaza infusioonipumbaga kiirusel 0,003 ml/min kuni esimese Upstaza tilga nõela otsast nähtavale ilmumiseni. Peatuge ja oodake, kuni olete infusiooniks valmis.

Ravimipreparaadi hävitamisel või juhuslikul kokkupuutel tuleb rakendada ettevaatusabinõusid

- Vältida tuleb juhuslikku kokkupuudet eladokageeneksuparvovekiga, sealhulgas kokkupuudet naha, silmade ja limaskestadega.
- Nahale sattumisel tuleb kahjustatud piirkonda põhjalikult seebi ja veega puhastada vähemalt 5 minutit. Silma sattumisel tuleb vastavat piirkonda põhjalikult veega loputada vähemalt 5 minutit.
- Nõelatorkevigastuse korral tuleb kahjustatud piirkonda põhjalikult puhastada seebi ja veega ja/või desinfitseerimisvahendiga.
- Kasutamata eladokageeneksuparvovek või jäätmematerjalid tuleb ära visata vastavalt kohalikele ravimijäätmete käitlemise juhistele. Võimalikud lekked tuleb ära pühkida imava marliga ja desinfitseerida pleegiti lahusega ja seejärel alkoholiga immutatud lappidega.
- Pärast manustamist loetakse ülekandumise riski madalaks. Soovitav on, et hooldajad ja patsiendi pereliikmed järgiksid 14 päeva pärast eladokageeneksuparvoveki manustamist patsiendi kehavedelike ja jäätmete käsitlemisel nõuetekohaseid ettevaatusabinõusid (vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.4).

Annustamine

Ravi tuleb teha keskuses, mis on spetsialiseerunud stereotaktilisele neurokirurgiale ja kvalifitseeritud neurokirurg peab seda teostama kontrollitud aseptilistes tingimustes.

Patsiendid saavad koguannuse $1,8 \times 10^{11}$ vg, mis manustatakse nelja 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) infusioonina (kaks kummagi putameni kohta).

Annustamine on sama kõigi selle näidustusega patsientide puhul.

Manustamisviis

Intraputaminaalne.

Pärast operatsiooni võib Upstaza manustamine põhjustada tserebrospinaalvedeliku lekke. Pärast manustamist tuleb hoolikalt jälgida Upstaza't saavaid patsiente.

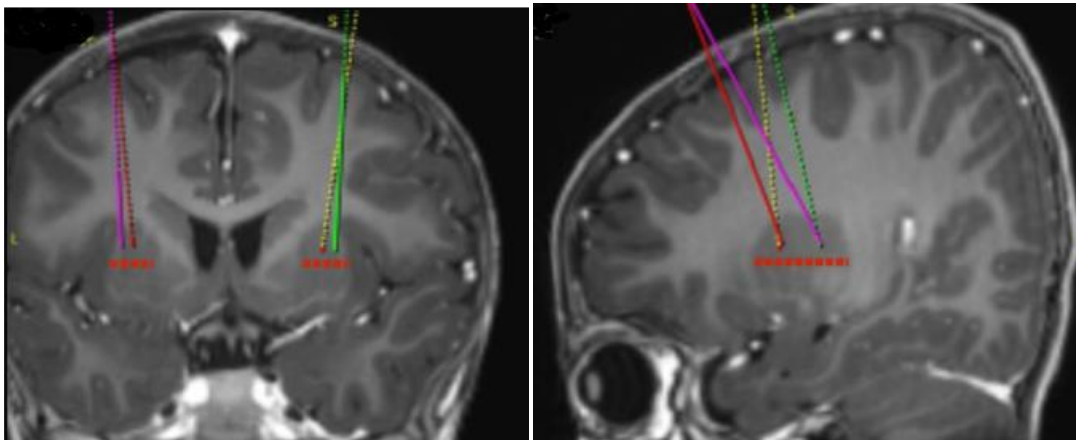
Neurokirurgiline manustamine

Upstaza on ühekordselt kasutatav viaal, mida manustatakse kahepoolse intraputaminaalse infusioonina mõlema *putameni* kahte kohta ühe kirurgilise sekkumise ajal. Võrdsete mahtudega neli eraldi infusiooni tehakse parempoolsele anterioorsele *putamenile*, paremale posterioorsele *putamenile*, vasemale anterioorsele *putamenile* ja vasakule posterioorsele *putamenile*.

Upstaza manustamiseks järgige alltoodud samme:

- Sihtinfusioonikohad on määratletud standardse stereotaktilise neurokirurgilise tava kohaselt. Upstaza't manustatakse kahepoolse infusioonina (2 infusiooni *putameni* kohta) koljusisese kanüüliga. Iga trajektoori 4 viimast sihtmärki tuleb määratleda kui 2 mm dorsaalselt (ülalpool) anterioorsele ja posterioorsele sihtpunktide suhtes keskpunkti läbival horisontaalsel tasandil (joonis 1).

Joonis 1 Infusioonikohtade neli sihtpunkti



- Pärast stereotaktilise ühituse lõpetamist tuleb koljule märkida sisestuskoht. Tuleb teostada kirurgiline juurdepääs läbi koljuluu ja kõvakesta.
- Kasutades stereotaktilisi tööriistu asetatakse infusioonikanüül vastavalt kavandatud trajektooriidele *putamenil* määratud kohta. Pange tähele, et infusioonikanüül paigutatakse ja infusioon teostatakse kummagi *putameni* jaoks eraldi.
- Upstaza't infundeeritakse kiirusel 0,003 ml/min kummagi *putameni* 2 sihtpunktis; ühte *putameni* kohta infundeeritakse 0,08 ml Upstaza't, mis annab 4 infusiooni kogumahuga 0,320 ml (või $1,8 \times 10^{11}$ vg).
- Alustades esimesest sihtkohast, sisestatakse kanüül läbi puuriaugu *putamenisse* ja tõmmatakse seejärel aeglaselt tagasi, jaotades 0,08 ml Upstaza't üle kavandatud trajektoori, et optimeerida jaotumist üle kogu *putameni*.
- Pärast esimest infusiooni tõmmatakse kanüül välja ja sisestatakse seejärel uuesti järgmise sihtpunkti, korrates sama protseduuri ülejäänud 3 sihtpunkti puhul (iga *putameni* anterioorne ja posterioorne osa).
- Pärast standardseid neurokirurgilisi sulgemisprotseduure tehakse patsiendile operatsioonijärgsete komplikatsioonide (nt veritsus) välistamiseks operatsioonijärgne aju piltuuring (magnetresonantsuuring (MRT) või kompuutertomograafia (KT) uuring).
- Patsient peab pärast protseduuri viibima vähemalt 48 tundi haigla läheduses, kus protseduur tehti. Raviarsti otsusel võib patsient pärast protseduuri koju naasta. Ravijärgset hooldust peab juhtima suunav neurokirurg ja suunav neuroloog. Patsiendile tuleb teha esimene järelkontroll 7 päeva pärast operatsiooni, et veenduda tüsistuste puudumises. Teine järelkontrolli visiit peab

toimuma 2 nädalat hiljem (s.t 3 nädalat pärast operatsiooni), et jälgida operatsioonijärgset taastumist ja kõrvaltoimete esinemist.

- Patsientidele pakutakse registreerumist registrisse, et täiendavalt hinnata ravi pikaajalist ohutust ja efektiivsust kliinilise praktika tavatingimustes.