

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vektorgenom (vg)/0,5 ml oldatos infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

Az eladokagén exuparvovek egy génterápiás gyógyszer, amely a humán aromás L-aminosav dekarboxiláz enzimet (hAADC) expresszálja. Ez egy nem replikálódó, rekombináns adeno-asszociált vírus 2-es szerotípusán (AAV2) alapuló vektor, amely a humán dopa-dekarboxiláz (DDC) gén cDNS-ét tartalmazza a citomegalovírus azonnali-korai promoterének szabályozása alatt.

Az eladokagén exuparvoveket emberi embrionális vesesejtekben termelik rekombináns DNS-technológiával.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

$2,8 \times 10^{11}$ vg eladokagén exuparvoveket tartalmaz egyadagos injekciós üvegenként, 0,5 ml extrahálható oldatban. Az oldat $5,6 \times 10^{11}$ vg eladokagén exuparvoveket tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió.

Kioldasztás után az infúziós oldat átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványfehér folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Upstaza 18 hónapos és idősebb betegek kezelésére javallott, klinikailag, molekulárisan és genetikailag igazolt aromás L-aminosav-dekarboxiláz- (AADC) hiányban, súlyos fenotípus esetén (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést sztereotaxiás idegsebészeti beavatkozás elvégzésére alkalmas központban kell elvégezni, minősítéssel rendelkező idegsebész által, ellenőrzött aseptikus körülmények között.

Adagolás

A betegek összesen $1,8 \times 10^{11}$ vg dózist kapnak négy, egyenként 0,08 ml-es ($0,45 \times 10^{11}$ vg) infúzióban (putamenenként kettőt).

Az adagolás az indikációnak megfelelő a teljes betegcsoportban egyforma.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Az eladokagén exuparvovek biztonságosságát és hatásosságát 18 hónaposnál fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A 12 éves és idősebb betegek esetében korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre. Az eladokagén exuparvovek biztonságosságát és hatékonyságát ezeknél a betegeknél nem állapították meg. A jelenleg rendelkezésre álló adatokat az 5.1 pont ismerteti. A dózis módosítását nem lehet mérlegelni.

Máj- és vesekárosodás

Az eladokagén exuparvovek biztonságosságát és hatásosságát máj- és vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem értékelték.

Immunogenitás

Nem áll rendelkezésre biztonságossági vagy hatásossági adat azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés előtt az AAV2 elleni antitestek szintje $> 1:50$ volt (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

Intraputaminalis alkalmazásra.

Előkészítés

Az Upstaza egy steril oldatos infúzió, amelyet a kórházi gyógyszerháznak kell kiolvasztania és előkészítenie az alkalmazás előtt.

Az Upstaza elkészítésére, alkalmazására, a véletlen expozíció esetére vonatkozó intézkedésekre és az ártalmatlanításra vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

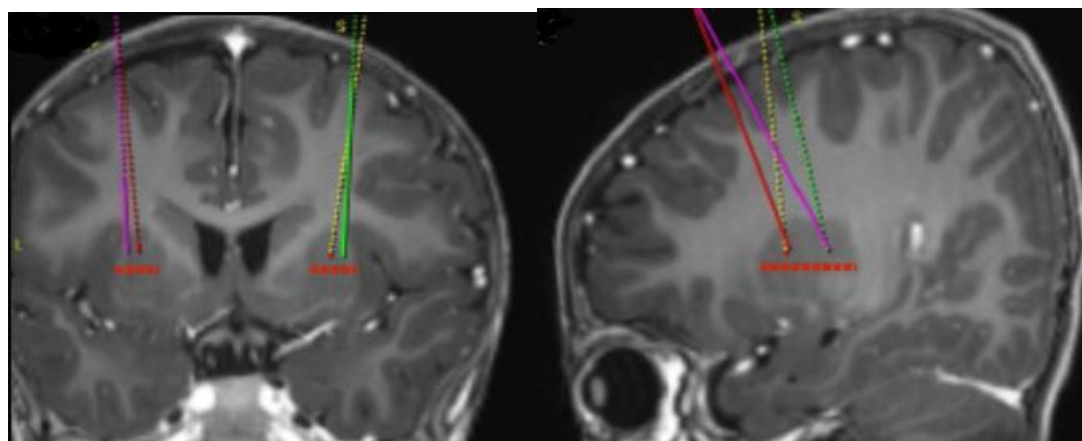
Idegsebészeti alkalmazás

Az Upstaza injekciós üveg egy egyszeri használatra szolgál. A gyógyszert kétoldali, intraputaminalis infúzióban adják be, műtéti beavatkozás során, putamenenként két helyen. Négy külön, egyenlő térfogatú infúziót vezetnek be a jobb oldali putamen elülső és hátsó, illetve a bal oldali putamen elülső és hátsó részébe.

Az Upstaza infúzió műtőbeli előkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Az infúzió célzott beadási helyeit a standard sztereotaxiás idegsebészeti gyakorlat határozza meg. Az Upstaza-t kétoldali infúzióban adják be (2 infúzió putamenenként) intracranialis kanüllel. A végső 4 beadási pontot minden szereléknél úgy kell meghatározni, hogy mindegyik 2 mm-re legyen dorsalisán (felfelé) az anterior és a posterior célpontoktól a középső horizontális síkban (1. ábra).

1. ábra Négy megcélozható hely az infúzió beadására



- A sztereotaxiás beállítás befejezése után meg kell jelölni a koponyán lévő belépési pontot. A koponyacsonton és a durán át sebészi feltárást kell végezni.

- Az infúziós kanült sztereotaxiás eszközök segítségével vezetjük a putamen kijelölt pontjára. Megjegyzendő, hogy az infúziós kanül behelyezése és az infúzió beadása putamenenként külön történik.
- Az Upstaza infúziója 0,003 ml/perc sebességgel történjen az adott putamen 2 kijelölt pontjánál; mindkét putamenben a kijelölt helyekre egyenként 0,08 ml Upstaza infúziót adunk be, tehát 4 infúziót összesen 0,320 ml (vagy $1,8 \times 10^{11}$ vg) teljes térfogattal.
- Az első kijelölt ponttal kezdjük. A kanült egy fűrt lyukon keresztül kell bevezetni a putamenbe, majd lassan visszahúzni, és a 0,08 ml Upstaza-t a tervezett területre juttatni, hogy optimalizáljuk a putamenen belüli eloszlást.
- Az első infúzió után a kanült ki kell húzni, majd vissza kell vezetni a következő kiválasztott pontba, megismételve ugyanezt az eljárást a másik 3 kiválasztott pontnál (mindkét putamen anterior és posterior területe).
- A koponya standard idegsebészeti zárása után agyi képalkotó vizsgálatot (mágneses rezonancia vizsgálat [MRI] vagy komputertomográfiás [CT] vizsgálat) kell végezni a szövödmények (azaz vérzés) kizárására.
- A betegnek legalább 48 órán át annak a kórháznak a közelében kell tartózkodnia, ahol az eljárást végezték. A beteg a kezelőorvos véleménye alapján az eljárás után elhagyhatja a kórházat. A kezelés utáni ellátást az idegsebésznek és a beutaló neurológusnak kell irányítania. A betegnek a műtét után 7 nappal kell megjelennie az első kontrollra annak ellenőrzésére, hogy nem alakultak-e ki szövödmények. A második kontroll 2 héttel később (azaz 3 héttel a műtét után) történjen a műtét utáni felépülés és a nemkívánatos események monitorozása céljából.
- A betegeknek fel kell ajánlani, hogy bekerülhetnek egy adatbázisba annak érdekében, hogy folytassák a kezelés hosszú távú biztonságosságának és hatékonyságának értékelését a standard klinikai gyakorlatban.

4.3. Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagá(i)val vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Upstaza előkészítése és infundálása során mindig megfelelő aszeptikus technikát kell alkalmazni.

Monitorozás

A génterápiának alávetett betegeknél gondosan figyelni kell a beavatkozással kapcsolatos szövödményeket, a fennálló betegségeikkel kapcsolatos szövödményeket, valamint az altatással kapcsolatos kockázatokat a perioperatív időszakban. A betegek fennálló AADC-hiányuk tüneteinek súlyosbodását tapasztalhatják a műtét és az érzéstelenítés következményeként (lásd 4.8 pont).

Az AADC vegetatív és szerotonerg tünetei az eladokagén exuparvovek-kezelés után is megmaradhatnak.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Immunogenitás

Nem áll rendelkezésre tapasztalat az eladokagén exuparvovekkel olyan betegeknél, akiknél az anti-AAV2-antitest-szint > 1:50 a kezelés előtt.

A cerebrospinalis folyadék szivárgása

A cerebrospinalis folyadék (CSF) szivárgása akkor fordul elő, ha az agyat vagy a gerincvelőt körülvevő agyhártyákon szakadás vagy lyuk keletkezik, ami lehetővé teszi a CSF távozását. Az Upstaza kétoldali intraputaminális infúzióban, fűrt koponyalyukakon át kerül beadásra, ezért a műtét után CSF-szivárgás léphet fel. Az eladokagén exuparvovek-kezelésben részesülő betegeket az infúzió után szorosan monitorozni kell a CSF-szivárgás miatt, különösen a meningitis és az encephalitis kockázata tekintetében.

Diszkinézia

A krónikus dopaminhiányuk miatt az AADC-deficiens betegek fokozott érzékenységet mutathatnak a dopaminra. 30 betegből 26-nál számoltak be diszkinéziáról az eladokagén exuparvovek-kezelés után (lásd 4.8 pont). A diszkinézia kialakulásának oka a dopaminérzékenység és általában 1 hónappal a génterápia alkalmazása után kezdődik, és fokozatosan csökken több hónap alatt. A diszkinéziás eseményeket a szokásos orvosi ellátás alkalmazásával, például antidopaminerg (pl. riszperidon) adásával kezelték (lásd 5.1 pont).

A vírusszóródás kockázata

Mivel az eladokagén exuparvovek nagyon korlátozottan jut be a szisztémás keringésbe, a szóródás kockázata alacsonynak tekinthető (lásd 5.2 pont). Elővigyázatossági intézkedésként a betegeket/gondozókat tájékoztatni kell arról, hogy a kötszerekből és/vagy bármilyen váladékból (könnny, vér, orrváladék és CSF) származó hulladékanyagot megfelelően kell kezelni, ami magában foglalhatja a hulladékanyag zárt tasakokban történő tárolását a kidobás előtt, valamint kesztyű viselését a betegek/gondozók által kötszer cseréje és a hulladék ártalmatlanítása közben. Ezeket a kezelési óvintézkedéseket az eladokagén exuparvovek beadása után 14 napig be kell tartani. Javasolt, hogy a betegek/gondozók viseljenek kesztyűt a kötszer cseréjéhez és a hulladék ártalmatlanításához, különösen, ha a gondozók várandósak, szoptatnak vagy immunhiányosak.

Vér-, szerv-, szövet- és sejtadományozás

Az Upstaza-val kezelt betegek nem lehetnek vér-, szerv-, szövet- vagy sejtdonorok transzplantáció céljából.

Nátrium- és káliumtartalom

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Az eladokagén exuparvovek nagyon korlátozott szisztémás eloszlása miatt nem várható kölcsönhatás.

Védőoltások

Nem számoltak be az általánosan alkalmazott védőoltások és a génterápia alkalmazása közötti kölcsönhatásról. Az egészségügyi szolgáltatónak meg kell határozni, hogy szükség van-e a beteg oltási ütemtervének a módosítására.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A szisztémás expozíció hiánya és az ivarmirigyekhez történő elhanyagolható mértékű biológiai elosztás alapján a csírvonal átvitelének kockázata alacsony.

Terhesség

Az eladokagén exuparvovek terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatokkal nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat eladokagén exuparvovek alkalmazásával (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az eladokagén exuparvovek kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az eladokagén exuparvovek intraputaminalis alkalmazás után nem jut a vérkeringésbe, az anyatejjel táplált újszülöttre gyakorolt hatás nem várható.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre klinikai vagy nem klinikai adatok az eladokagén exuparvovek termékenységre gyakorolt hatásáról.

4.7. A készítmény hatása a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem értelmezhető.

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A biztonságossági információk 3 nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatból származnak, amelyekben az eladokagén exuparvoveket 30 AADC-hiányos betegnek adták be, akik életkora az alkalmazás idején 19 hónap és 8,5 év között volt. A betegek utánkövetésének medián értéke 59,3 hónap (legalább 11,8 hónap, legfeljebb 5,7 év) volt. Huszonhat, a klinikai kutatásokban kezelt beteg belépett egy hosszú távú utánkövetési kutatásba. A génterápiától számítva az utánkövetés időtartama 27,2 és 126,5 hónap (körülbelül 2 és 10,5 év) között volt.

A leggyakoribb mellékhatás a dyskinesia volt; 26 (86,7%) betegnél jelentették, és a kezelés utáni első 2 hónapban volt gyakori.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatásokat az 1. táblázat tartalmazza. A mellékhatásokat a MedDRA szervrendszeri kategória és gyakoriság szerint soroltuk fel, a következő konvenció szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: A ≥ 2 betegnél előforduló mellékhatások 3 nyílt klinikai vizsgálatban (n = 30)

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Táplálkozási rendellenességek
Pszichiátriai kórképek	Kezdeti álmatlanság	Ingerlékenység

Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dyskinesia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Túlzott nyáleválasztás

2. táblázat: A ≥ 2 betegnél jelentkező, idegsebészeti beavatkozással kapcsolatos mellékhatások 3 nyílt klinikai vizsgálatban (n = 30)

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Liquor-szivárgás ^a

^a Ide tartozhat a pseudomeningocele

3. táblázat: A ≥ 2 betegnél ≤ 2 héttel az alkalmazás után jelentkező, érzéstelenítéssel kapcsolatos és posztoperatív mellékhatások 3 nyílt klinikai vizsgálatban (n=30)

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Pneumonia	Gastroenteritis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypokalaemia	
Pszichiátriai kórképek	Ingerlékenység	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Dyskinesia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Cyanosis
Érbetegségek és tünetek	Alacsony vérnyomás	Hipovolémiás sokk
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Légzési elégtelenség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	A gastriontestinalis rendszer felső szakaszának vérzése, hasmenés	Szájnyálkahártya-fekély
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Decubitus	Pelenka okozta bőrgyulladás, kiütés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz Rendellenes légzési hangok	Hypothermia
Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások		Foghúzás

A kiválasztott mellékhatások leírása

Dyskinesia

Dyskinesia 26 (86,7%) alanyánál jelentettek (lásd 4.4 pont).

A 37 dyskinesias eseményből 35 volt enyhe vagy közepesen súlyos, 2 pedig súlyos. Az események többsége körülbelül 2 hónap alatt rendeződött, a tünetek megjelenésétől számított 7 hónapon belül pedig az összes rendeződött. A dyskinesias események megjelenéséig eltelt átlagos idő 25 nap volt a génterápia alkalmazását követően. A dyskinesia rutin gyógyszeres ellátással, például anti-dopaminerg terápiával kezeltek.

A forgalomba hozatalt követően megfigyelték, hogy a dyskinesia 7 hónapnál hosszabb ideig tartott.

Immunogenitás

A klinikai kutatásokban olyan betegek vehettek részt, akiknél az anti-AAV2 antitest titer $<1:1200$ volt. Azonban az eladokagén exuparvovek-kezelésben részesülő összes betegnél a kezelés előtt $1:50$ vagy annál kisebb volt az anti-AAV2-titer. A kezelést követően a legtöbb alany ($n = 20$) az első 12 hónapban legalább egyszer pozitív volt anti-AAV2 antitestekre. Általában az antitestszintek stabilizálódtak vagy idővel csökkentek. Nem volt olyan külön utánkövető program, amely rögzítette volna az esetleges immunogenitási reakciókat a klinikai vizsgálatokban, de a klinikai vizsgálatokban az anti-AAV2 antitestek jelenléte a jelentések szerint nem volt összefüggésbe hozható az állapot súlyosságával, a mellékhatások számának növekedésével vagy a hatásosság csökkenésével. Nem áll rendelkezésre tapasztalat az eladokagén exuparvovekkel kapcsolatban olyan betegeknél, akiknél az anti-AAV2 antitest szint $> 1:50$ a kezelés előtt. A transzgénre adott immunválaszt és a sejtes immunválaszt nem mérték.

Cerebrospinalis folyadék (liquor) szivárgása

Három betegnél, akik klinikai kutatásokban eladokagén exuparvoveket kaptak, cerebrospinalis folyadék szivárgása fordult elő. Egy betegnél két különálló eseményt a műtéti eljárással potenciálisan összefüggő súlyos nemkívánatos eseményként jelentettek, míg az összes többi esemény nem volt súlyos.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolás veszélyének előfordulása a kontrollált és idegsebészeti alkalmazás miatt nem valószínű. Nincs klinikai tapasztalat az eladokagén exuparvovek túlادagolásával kapcsolatban. Túlادagolás esetén a kezelőorvos által szükségesnek ítélt tüneti és szupportív kezelés javasolt. Javasolt a laboratóriumi paraméterek (beleértve a kvalitatív és átfogó metabolikus panelt tartalmazó teljes vérképet) szoros klinikai megfigyelése és monitorozása a szisztémás immunválasz szempontjából. A véletlen expozícióra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, enzimek; ATC kód: A16AB26

Hatásmechanizmus

Az AADC-hiány a neurotranszmitter bioszintézisének veleszületett hibája, autoszomális recesszív öröklődéssel a dopa-dekarboxiláz (DDC) génben. A DDC gén kódolja az AADC enzimet, amely az L-3,4-dihidroxi-fenilalanint (L-DOPA) dopaminná alakítja. A DDC gén mutációinak következménye az AADC enzim aktivitásának csökkenése vagy hiánya, ami a dopaminszint csökkenését és az AADC-hiányban szenvedő legtöbb beteg esetében a fejlődési mérföldkövek elérésének elmaradását okozza.

Az eladokagén exuparvovek egy génterápia, amely a rekombináns AAV2-vektoron alapul, amely a DDC gén humán cDNS-ét tartalmazza. A putamenbe juttatott infúzió után a készítmény az AADC enzim expresszióját és a dopamin ezt követő termelődését eredményezi, következésképpen motoros funkció kialakulásához vezet a kezelt AADC-hiányos betegeknél.

Farmakodinámiai hatások

L-6-[¹⁸F]fluor-3,4-dihidroxi-fenilalanin (¹⁸F-DOPA) felvétel a központi idegrendszerben

A putamen ¹⁸F-DOPA-felvételének pozitronemissziós tomográfiával (PET) végzett mérése a kezelés után objektív módszere az agyi *de novo* dopamintermelésnek, ami a DDC-gén transzdukciójának sikerességét és stabilitását értékeli az idő múlásával. A legtöbb beteg kismértékű, tartós emelkedést mutatott a PET-specifikus DOPA-felvételben. A növekedés már 6 hónap elteltével nyilvánvaló volt, a kezelés utáni 12. hónapra tovább nőtt, és legalább 5 évig fennmaradt.

4. táblázat: A ¹⁸F-DOPA felvétel százalékos változása a kiindulási értékhez képest az eladokagén exuparvovek-kezelés után (AADC-010-es és AADC-011-es kutatás)

Időpont	12. hónap (n=19)	24. hónap (n=17)	60. hónap (n=11)
PET-specifikus felvétel %-os változás a kiinduláshoz képest	220,3	261,39	287,88

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az Upstaza génterápia hatásosságát 2 klinikai vizsgálatban értékelték (AADC-010, AADC-011). Ebben a 2 vizsgálatban összesen 22 súlyos AADC-hiányban szenvedő beteget vizsgáltak, amit csökkent homovanilinsav-szint és 5-hidroxi-indoleecetsav-szint, valamint emelkedett L-DOPA CSF-szint, a DDC génmutáció mindkét allélban való megléte, valamint az AADC-hiány klinikai tünetei (beleértve a fejlődési késést, a hypotóniát, a dystóniát és az oculogyriás krízist [OGC]) alapján diagnosztizáltak. Ezek a betegek nem értek el fejlődést a motoros fejlődés mérföldköveinek tekintetében kiinduláskor, beleértve az ülést, felállást és járást képességét, ami megfelel a súlyos fenotípusnak (lásd 4.1 pont). A betegeket $1,8 \times 10^{11}$ vg (N = 13) vagy $2,4 \times 10^{11}$ vg (N = 9) összdózissal kezelték egyetlen műtėti beavatkozás során. A hatásossági és biztonságossági mutatók eredményei hasonlóak voltak a 2 dózissal.

Az AADC-010-es és az AADC-011-es kutatásokban a 60 hónapos, illetve 12 hónapos időpontra túli adatokat az AADC-1602-es hosszú távú utánpótlási kutatásban nyerték az alábbiakban megadottak szerint, az adatzárás időpontja 2023. június 16. volt.

Az AADC-CU/1601-os vizsgálatot egy korábbi gyártási folyamatból származó tételekkel végezték. Ezt a vizsgálatot 8 beteggel végezték, és hasonló eredményeket igazolt legalább 126,5 hónapig fennmaradó előnnyel.

Motoros funkció

A motoros funkció mérföldköveinek elérésére vonatkozó eredmények a Peabody Developmental Motor Scale (Peabody fejlődési motoros skála, PDMS-2) 2. verziójából származnak. A PDMS-2 a gyermek motoros fejlődésének értékelése a fejlődés 5. évéig, és mind a durva, mind a finom motoros készségeket értékeli, és olyan tételekkel, amelyekkel kifejezetten értékelhető a motoros mérföldkövek elérése. A PDMS-2 motoros készség tételeit úgy választották ki, hogy meghatározzák azon betegek számát, akik legalább a következő motoros mérföldköveket elérték: (Készség elsajátítása – 2 pont): 1) teljes fejmozgatás kontroll (csípőtámasszal ül és a fejét egyenesen tartja, miközben a fejét forgatva követ egy játékot 8 másodpercig), 2) segítség nélküli ülés (támasz nélkül ül és 60 másodpercig megtartja egyensúlyát ülő helyzetben), 3) segítséggel állás (legalább 4 lépést tesz váltott lábbal helyben vagy előre haladva, az értékelő a kezét a gyermek törzse körül tartja), és 4) segítséggel járás (legalább 2,5 métert tesz meg váltott lábbal lépegetve, az értékelő a beteg mellett halad, és a gyermeknek csak az egyik kezét fogja).

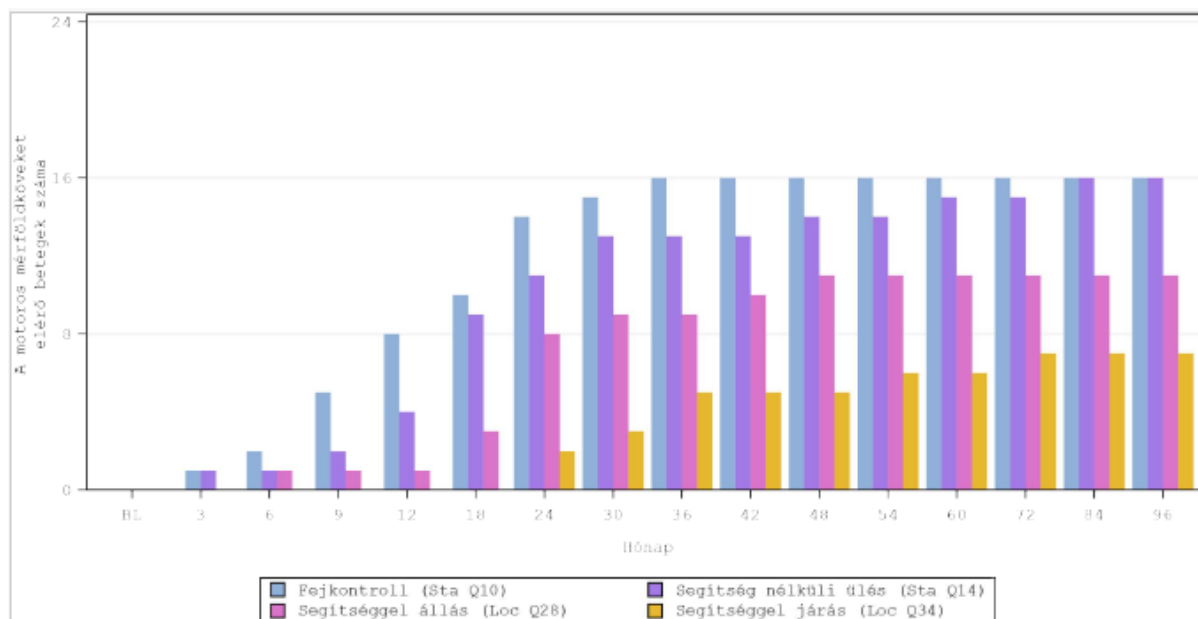
Az 5. táblázat összefoglalja az elsődleges elemzést, amely azon betegek számát értékelte, akik a génterápia után 24 hónap, 60 hónap és 96 hónap elteltével elérték (elsajátították) a fő motoros mérföldköveket.

Az eladokagén exuparvovek-kezeléssel már a műtét után 3 hónappal kimutatták a motoros mérföldkövek elérését. A kulcsfontosságú motoros mérföldkövek elsajátítása folytatódott vagy fennmaradt 24 hónapon túl is, 96 hónapig, ami megfelel 8 éves utánpótlási időszaknak (2. ábra).

5. táblázat: A PDMS-2 motoros mérőföldköveket elérő (elsajátító) betegek összesített száma a 24, 60 és 96 hónapos időpontban (AADC-010-es, AADC-011-es és AADC-1602-es kutatás; N=22)

Motoros mérőföldkő/hónap	Betegek száma (%)		
	24. hónap	60. hónap	96. hónap
Teljes fejkontroll	14 (64)	16 (73)	16 (73)
Segítség nélküli ülés	11 (50)	15 (68)	16 (73)
Segítséggel állás	8 (36)	11 (50)	11 (50)
Segítséggel járás	2 (9)	6 (27)	7 (32)

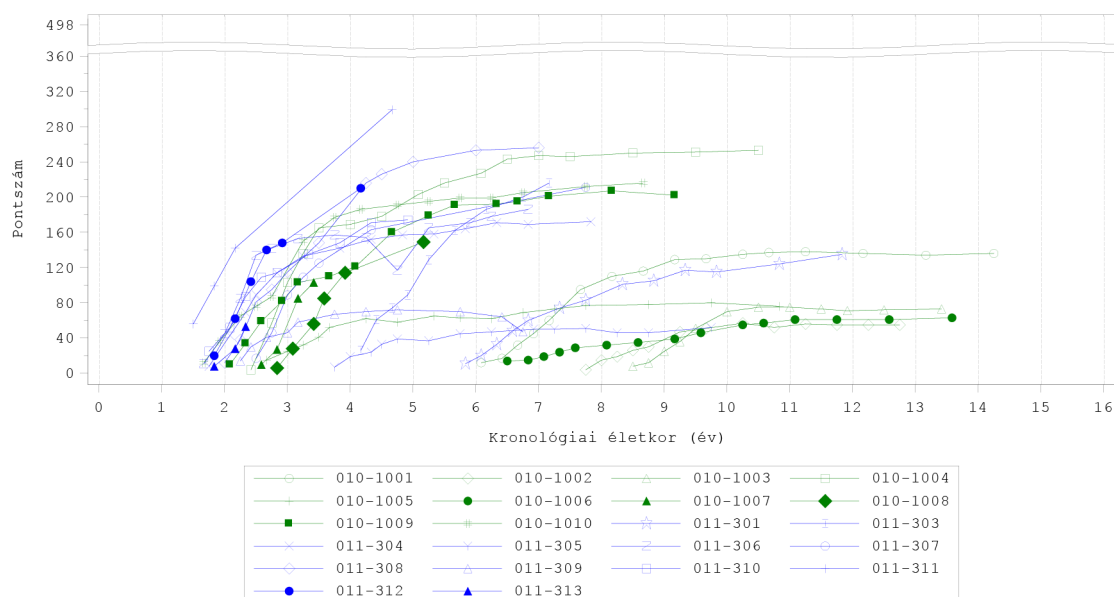
1. ábra A 96 hónapos időpontig a motoros mérőföldkövet elért (készséget elsajátított) alanyok összesített száma (AADC-010-es, AADC-011-es és AADC-1602-es kutatás)



PDMS-2 összpontszám

A PDMS-2 összpontszámot másodlagos végpontként mérték a klinikai vizsgálatok során. A PDMS-2 maximális pontszám 450-482, az életkortól függően (<12 hónap vagy >12 hónap). Az eladokagén exuparvovek-kezelésben részesülő összes alanyánál a PDMS-2 átlagos összpontszáma az idő függvényében növekedett a kiinduláshoz képest, néhány előnyt pedig már 3 hónappal elteltével megfigyeltek (3. ábra). A 24 hónapos időpontban a PDMS-2 összpontszámában a kiinduláshoz képest bekövetkező változás legkisebb négyzetek (LS) átlaga 111,2 pont volt. A PDMS-2 összpontszám javulása a kezelés után már 12 hónappal (77,6 pont) javult a kiinduláshoz képest, és 60 hónapig (139,0 pont) és 96 hónapig (141,6) fennmaradt. Az eladokagén exuparvovek-kezelésben fiatalabb korban részesülő betegek esetében gyorsabb a kezelésre adott válasz, és úgy tűnik, hogy az elért végső eredmény is nagyobb.

3. ábra A PDMS-2-összpontszámok vizitenként – a 96. hónapig (AADC-010, AADC-011 és AADC-1602 kutatás; N=22)



A klinikai vizsgálatokban az alábbi adatokat gyűjtötték össze másodlagos végpontként.

Kognitív és kommunikációs készségek

Az AADC-010-es és AADC-011-es kutatásokban a kognitív és nyelvi fejlődés felmérésére az (1-42 hónapos életkorú) csecsemők és kisgyermekek kognitív, nyelvi és motoros fejlődésének standard értékelésére szolgáló Bayley-III skálát használták. A nyelvi alskála a receptív és expresszív kommunikációból áll.

Idővel minden betegnél fokozatos és tartós növekedés mutatkozott az átlagos kognitív és teljes nyelvi pontszámokban, ami a receptív és expresszív kommunikációs pontszámok együttes pontszáma. A kognitív alskála nyers összpontszámának átlaga a kiinduláskor 12,41 volt (N=22). A kognitív pontszámokban a kiinduláshoz képest bekövetkező változás legkisebb négyzetek (LS) átlaga 12,3 százalékos növekedést mutatott a 12 hónapos időpontban, 16,4 százalékos növekedést a 24 hónapos időpontban és 23,6 százalékos növekedést a 60 hónapos időpontban. A nyelvi alskála nyers összpontszámának átlaga a kiinduláskor 18,09 volt (N=22). A nyelvi összpontszámokban a kiinduláshoz képest bekövetkező változás legkisebb négyzetek (LS) átlaga 7,6 százalékos növekedést mutatott a 12 hónapos időpontban, 10,1 százalékos növekedést a 24 hónapos időpontban és 14,9 százalékos növekedést a 60 hónapos időpontban.

Testtömeg

A 12 hónapos időszak alatt a 19 alanyból tizennyolc (95%) megtartotta (47%, 9 alany) vagy növelte (47%, 9 alany) testtömegét a nem- és életkorspecifikus növekedési görbe alapján.

Ernyedtség (hypotonia), végtagi dystonia, stimulus által kiváltott dystonia

A génterápia után az ernyedtség (hypotonia) a kiindulási 80,0%-ról (N = 20) 41,2%-ra csökkent a 12. hónapban (N = 17). A kezelés után 12. hónappal egyetlen alanyban sem tapasztaltak végtagi dystoniát a 70,0%-os kiindulási értékhez képest (N=20).

OGC epizódok

A génterápia után az OGC epizódok időtartama az idő múlásával csökkent és legalább 12 hónapig csökkent szinten maradt. Az OGC átlagos ideje a kiinduláskor 11,90 óra volt hetente (N=21). A kezelést követően ez az idő heti 1,39 órával csökkent a 3. hónapig (N=19) és heti 4,82 órával a 12. hónapig (N=6).

Az eladokagén exuparvovek által az AADC-hiány vegetatív tüneteire gyakorolt hatás nagyságát nem értékelték szisztematikusan.

Kivételes körülmények

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az eladokagén exuparvovekkel nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat. Az eladokagén exuparvoveket közvetlenül az agyba juttatják be infúzióval, és nem mutatták ki, hogy a központi idegrendszeren kívül eloszlana.

Eloszlás

Az AAV2-hAADC vírusvektor vérben és vizeletben történő biológiai eloszlását a szervezetben validált valós idejű kvantitatív polimeráz láncreakcióval mérték. Egy eladokogén exuparvovekkel kezelt betegnél a kezelés 6. hónapjában a vizeletben nagyon alacsony, messze a kezelési koncentráció alatti szintet mutattak ki.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem végeztek állatkísérleteket az eladokagén exuparvovek karcinogénízisre, mutagenízisre vagy a termékenység károsodására gyakorolt hatásainak értékelésére. Az állatkísérletekben nem figyeltek meg toxikológiai hatást a férfi vagy női szaporítószervekre.

Patkányoknál a kétoldali putamenbe adott infúziót követően legalább 6 hónapig nem volt megfigyelhető toxicitás 21-szer nagyobb dózisban, mint a humán terápiás dózis, vg/agytömeg egység (g) alapon.

Patkányokkal végzett vizsgálatok nem mutattak ki vírusürítést a vérben vagy a központi idegrendszeri kompartmenten kívül a szervezet bármely szövetében; az egy kivételt a liquor képezte, amely a 6 hónapos toxikológiai vizsgálat 7. napján pozitív eredményt mutatott (DNS kópiaszám/ μg). A későbbi időpontokban (30. nap, 90. nap és 180. nap) történő teszteléskor az összes minta negatív volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

kálium-klorid
nátrium-klorid
kálium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogénfoszfát
poloxamer 188
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan fagyasztott injekciós üveg

45 hónap.

Kiolvasztás és felnyitás után

Kiolvasztás után a gyógyszert nem szabad újrafagyasztani.

A műtéti területre történő beadáshoz az aseptikus körülmények között előkészített feltöltött fecskendőt azonnal fel kell használni; ha nem használják fel azonnal, akkor szobahőmérsékleten (25 °C alatt) tárolható és a termék kiolvasztásának megkezdésétől számított 6 órán belül felhasználható.

6.4 Különleges tárolási előírások

Mélyhűtőben, ≤ -65 °C-on tárolandó és szállítandó.

Az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer kiolvadás és felnyitás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I. típusú bór-szilikát üvegből készült injekciós üveg, alumínium/műanyag kupakkal tömített bevonattal ellátott szilikonozott klór-butil dugóval.

Csomagonként egy injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Minden injekciós üveg kizárólag egyszeri használatra való. Ez a gyógyszer kizárólag a SmartFlow ventricularis kanüllel infundálható.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

Ez a gyógyszer genetikailag módosított vírust tartalmaz. Előkészítése, beadása és megsemmisítése során egyéni védőfelszerelést (beleértve a köpenyt, a védőszemüveget, a maszkot és a kesztyűt) kell viselni az eladokagén exuparovok és az oldattal érintkezett anyagok (szilárd és folyékony hulladék) kezelése közben.

Kiolvasztás a kórházi gyógyszertárban

- Az Upstaza-t fagyasztva szállítják a gyógyszertárba, és a felhasználásig a külső kartondobozban kell tartani ≤ -65 °C-on.
- Az Upstaza-t steril körülmények között, aseptikusan kell kezelni.
- Hagyja, hogy az Upstaza fagyasztott injekciós üvege szobahőmérsékleten, függőleges helyzetben kiolvadjon, amíg a tartalma teljesen ki nem olvad. Óvatosan forgassa az injekciós üveget körülbelül 3-szor, NE rázza.
- Keverés után vizsgálja meg az Upstaza készítményt. Ne használja a terméket, ha szemcsés, zavaros vagy elszíneződött.

Előkészületek az alkalmazás előtt

- Helyezze át az injekciós üveget, a fecskendőt, a tűt, a fecskendő kupakját, a steril tasakokat vagy a steril csomagolásokat a feltöltött fecskendőnek a tervezett műtéti területen történő átvételére és használatára vonatkozó kórházi eljárásnak megfelelően, és felcímkézve helyezze a Biológiai biztonsági fülkébe (Biological Safety Cabinet, BSC). Viseljen steril kesztyűt és egyéb egyéni védőfelszerelést (beleértve a köpenyt, a védőszemüveget és a maszkot) a BSC-munka normál eljárása szerint.

- Nyissa ki az 1 ml-es vagy 5 ml-es fecskendőt [1 ml vagy 5 ml, latexmentes elasztomer dugattyúval ellátott, orvosi minőségű szilikonolajjal kent, polipropilén fecskendők], és címkézze fel a terméket tartalmazó fecskendőként a gyógyszerértékelési eljárásnak és a helyi előírásoknak megfelelően.
- Csatlakoztassa a 18 vagy 19 G méretű filterrel ellátott tűt [18 vagy 19 G méretű, 1,5 hüvelykes, rozsdamentes acél, 5 µm-es, filterrel ellátott tűk] a fecskendőhöz.
- Szívja fel az Upstaza injekciós üveg teljes térfogatát a fecskendőbe. Fordítsa meg az injekciós üveget és a fecskendőt, és a termék maximális kinyerése érdekében szükség szerint húzza vissza vagy döntse meg a tűt.
- Szívjon levegőt a fecskendőbe úgy, hogy a tűben ne maradjon gyógyszer. Óvatosan távolítsa el a tűt az Upstaza-t tartalmazó 1 ml-es vagy 5 ml-es fecskendőből. Üritse ki a levegőt a fecskendőből, amíg már nincs benne légbuborék, majd zárja le a fecskendő kupakjával.
- Csomagolja be a fecskendőt egy steril műanyag tasakba (vagy több zsákba a szokásos kórházi eljárásnak megfelelően), és helyezze egy megfelelő másodlagos tartályba (pl. kemény műanyag hűtőláda), és így vigye be a szobahőmérsékletű műtőbe. A fecskendő használatát (azaz a fecskendő csatlakoztatását a fecskendőpumpához és a kanül feltöltésének megkezdését) a termék kioltásának megkezdésétől számított 6 órán belül el kell kezdeni.

Alkalmazás a műtőben

- Szorosan csatlakoztassa az Upstaza tartalmú fecskendőt a SmartFlow ventricularis kanülhöz.
- Helyezze be az Upstaza fecskendőt az 1 ml-es vagy 5 ml-es fecskendővel kompatibilis fecskendős infúziós pumpába. Pumpálja az Upstaza-t az infúziós pumpával 0,003 ml/perc sebességgel, amíg az első csepp Upstaza láthatóvá nem válik a tű hegyén. Álljon meg, és várja meg, amíg az infúzió készen áll.

A gyógyszer ártalmatlanításával és véletlen expozíciójával kapcsolatos óvintézkedések

- Kerülni kell az eladokagén exuparvovek véletlen expozícióját, beleértve a bőrrel, szemmel és nyálkahártyával való érintkezést.
- Bőrre kerülés esetén az érintett területet szappanos vízzel legalább 5 percig alaposan meg kell tisztítani. Szembe kerülés esetén az érintett területet legalább 5 percig alaposan ki kell öblíteni vízzel.
- Tűszúrásos sérülés esetén az érintett területet alaposan meg kell tisztítani szappanos vízzel és/vagy fertőtlenítőszerrel
- Bármilyen fel nem használt eladokagén exuparvovek, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerészeti hulladékok kezelésére vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani. Az esetleges kiömléseket abszorbens gézzel kell feltörölni és fehérítőszeres oldattal, majd alkoholos nedves törlőkendővel kell fertőtleníteni.
- Az alkalmazás után a szóródás kockázata alacsonynak tekinthető. Javasoljuk, hogy a gondozók és a beteg családtagjai az eladokagén exuparvovek beadása után 14 napig tartsák be a beteg testnedveinek és hulladékainak megfelelő kezelésére vonatkozó óvintézkedéseket (lásd 4.4 pont).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1653/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. július 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

MassBiologics South Coast
1240 Innovation Way
Fall River
MA 02720
Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2. pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonságossági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az Upstaza forgalomba hozatalát megelőzően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden egyes tagállamban meg kell egyeznie az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási anyag (azaz Sebészeti útmutató és Gyógyszerészeti kézikönyv) tartalmának és formátumának tekintetében, beleértve a kommunikációs médiát, a forgalmazás módjait, valamint a program minden egyéb aspektusát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy az Upstaza olyan kiválasztott kezelési központokhoz kerüljön a termék beadása céljából, ahol a szakképzett személyzetet oktatási anyagokkal látják el, többek között az Upstaza sebészeti útmutatójával és a Gyógyszertári kézikönyvvel.

A kezelési központok kiválasztása az alábbi kritériumok alapján történik:

- Sztereotaxiás idegsebészetekben jártas és Upstaza beadására képes idegsebész jelenléte vagy vele való kapcsolat;
- Olyan klinikai gyógyszertár jelenléte, amely képes az adeno-asszociált vírusvektor alapú génterápiás termékek kezelésére és előkészítésére;
- Ultraalacsony hőmérsékletű fagyasztók ($\leq -65^{\circ}\text{C}$) a kezelési központ gyógyszertárában a kezelés tárolására.

Az érintett anyagoknak a készítmény beadását követő 14 napig történő biztonságos kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó képzést és utasításokat szintén meg kell adni, valamint tájékoztatást kell adni a betegeknek a véradásból, valamint a szervek, szövetek és sejtek transzplantációhoz való adományozásából való kizárásáról az Upstaza beadása után.

A kezelőközpontok szakképzett személyzetének (azaz neurológusoknak, idegsebészeknek és gyógyszerészeknek) oktatási anyagokat kell biztosítani, többek között:

- Jóváhagyott Alkalmazási előírás.
- Műteti oktatás az Upstaza alkalmazásához, beleértve a szükséges felszerelések leírását, valamint az Upstaza sztereotaxiás alkalmazásához szükséges anyagokat és eljárásokat. Az Upstaza sebészeti útmutató célja a termék helyes használatának biztosítása, hogy minimalizálja a beadási eljárással kapcsolatos kockázatokat, beleértve a cerebrospinalis folyadék szivárgását is.
- Gyógyszertári oktatás, beleértve az Upstaza átvételére, tárolására, kiosztására, előkészítésére, visszaküldésére és/vagy megsemmisítésére, valamint a termék elszámlálhatóságára vonatkozó információkat.

Az eljárás beütemezése előtt a PTC Therapeutics képviselője átnézi az Upstaza sebészeti útmutatót az idegsebésszel, illetve a Gyógyszertári kézikönyvet a gyógyszerésszel.

A betegeknek és gondozóiknak a következő anyagokat kell biztosítani, beleértve:

- Betegtájékoztató, amelynek alternatív formátumban is elérhetőnek kell lennie (beleértve a nagy méretű nyomtatást és a hangfájlt).
- Betegfigyelmeztető kártya,
 - amely kiemeli a szóródás kockázatának minimalizálásához szükséges óvintézkedéseket.
 - amely kiemeli az utánkövetési vizitek, illetve a mellékhatások jelentésének fontosságát a beteg orvosának.
 - amely tájékoztatja az egészségügyi szakembereket arról, hogy a beteg génterápiában részesült, továbbá a nemkívánatos események jelentésének fontosságáról.
 - amely megadja a nemkívánatos események jelentéséhez szükséges elérhetőségeket.

**E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE
VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK
KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN**

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
AADC-1602 vizsgálat (Klinikai vizsgálatok utánkövetése) Az Upstaza hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának további jellemzésére aromás L-aminosav-dekarboxiláz (AADC) hiányban szenvedő és súlyos fenotípusos betegeknél, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell küldenie az AADC-1602 vizsgálat, az AADC-CU/1601, AADC-010 és AADC-011 klinikai vizsgálatokba bevont betegcsoport 10 éves utánkövetésének eredményeit.	Éves benyújtás minden éves megújításnál Végső jelentés: 2032. december
PTC-AADC-MA-406 vizsgálat (Regiszter vizsgálat) Az Upstaza hosszú távú hatékonyságának és biztonságosságának további jellemzése érdekében az aromás L-aminosav-dekarboxiláz (AADC) hiányban szenvedő és súlyos fenotípusú betegek esetében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának el kell végeznie a PTC-AADC-MA-406 vizsgálatot és be kell nyújtania annak eredményeit, amely egy megfigyelésen alapuló, multicentrikus és longitudinális vizsgálat a kereskedelmi termékkel világszerte kezelt betegek körében, egy nyilvántartás adatai alapján, egy elfogadott protokoll szerint.	Éves benyújtás minden éves megújításnál

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vektorgenom/0,5 ml oldatos infúzió
eladokagén exuparvovek

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 ml oldat $2,8 \times 10^{11}$ eladokagén exuparvovek vektorgenomot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: kálium-klorid, nátrium-klorid, kálium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, poloxamer 188, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra kétoldali intraputaminális infúzióban, putamenenként két helyen.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intraputaminális alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Mélyhűtve, $\leq -65^\circ\text{C}$ -on tárolandó és szállítandó.
Az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Kiolvasztás után 6 órán belül használja fel az injekciós üveg tartalmát. Ne fagyassza újra!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Dobja ki a fel nem használt terméket.

Ez a gyógyszer genetikailag módosított vírust tartalmaz.

A gyógyszerekre, illetve hulladékanyagra vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően kell ártalmatlanítani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

PTC Therapeutics International Limited

70 Sir John Rogerson's Quay

Dublin 2

Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1653/0010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vg/0,5 ml oldatos infúzió
eladokagén exuparvovek
Intraputaminális alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vektorgenom/0,5 ml oldatos infúzió eladokagén exuparvovek

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az Upstaza és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Upstaza alkalmazása előtt Önnél vagy gyermekénél
3. Hogyan kell alkalmazni az Upstaza-t Önnél vagy gyermekénél?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Upstaza-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Upstaza és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Upstaza?

Az Upstaza egy génterápiás gyógyszer, amely az eladokagén exuparvovek hatóanyagot tartalmazza.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Upstaza?

Az Upstaza a 18 hónapos és idősebb betegek kezelésére használható, akiknél aromás L-aminosav dekarboxiláz (AADC) nevű fehérjehiány áll fenn. Ez a fehérje nélkülözhetetlen ahhoz, hogy bizonyos anyagok, amelyek az idegrendszer számára szükségesek, megfelelően működjenek.

Az AADC-hiány örökletes betegség, amelyet az AADC termelését szabályozó gén (más néven dopa dekarboxiláz vagy DDC gén) mutációja (változása) okoz. Ez az állapot gátolja a gyermek idegrendszerének fejlődését, ami azt jelenti, hogy számos testi funkció nem fejlődik megfelelően gyermekkorban, beleértve a mozgást, az evést, a légzést, a beszédet és a mentális képességeket.

Hogyan működik az Upstaza?

Az Upstaza hatóanyaga, az eladokagén exuparvovek egyfajta vírus, amelyet adeno-asszociált vírusnak neveznek, amelyet úgy módosítottak, hogy tartalmazza a DDC gén egy megfelelően működő kópiáját. Az Upstaza-t infúzióban (csepegtetéssel) adják be az agy egyik területére, az úgynevezett putamenbe, ahol az AADC termelődik. Az adeno-asszociált vírus lehetővé teszi, hogy a DDC gén átjusson az agysejtekbe. Így az Upstaza lehetővé teszi a sejtek számára, hogy AADC-t termeljenek, így a szervezet képes lesz előállítani az idegrendszer számára szükséges anyagokat.

A gént szállító adeno-asszociált vírus embereknél nem okoz betegséget.

2. Tudnivalók az Upstaza alkalmazása előtt Önnél vagy gyermekénél

Ön vagy gyermeke nem kaphat Upstaza-t:

- ha Ön vagy gyermeke allergiás az eladokagén exuparvovekre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- Enyhe vagy mérsékelt kontrollálhatatlan, rángó mozgások (más néven diszkinézia) vagy alvászavarok (inszomnia) jelentkezhetnek vagy súlyosbodhatnak 1 hónappal az Upstaza-kezelés után, és több hónapig tarthatnak ezután. Gyermeke orvosa dönti el, hogy szükséges kezelni ezeket a hatásokat Önnél vagy gyermekénél.
- Az orvos figyelemmel kíséri Önt vagy gyermekét az Upstaza-kezelés szövődményei szempontjából, például az agyvíz szivárgására, az agyhártyagyulladás vagy az agyvelőgyulladás vonatkozásában.
- A műtétet követő napokban a kezelőorvos figyelemmel kíséri gyermekét a műtétnek, a betegségnek és az altatásnak tulajdonítható bármely szövődmény szempontjából. A betegség egyes tünetei felerősödhetnek ebben az időszakban.
- Az AADC-hiány néhány sajátos tünete a kezelés után fennmaradhat, ilyen tünet lehet például a hangulatra, izzadásra és testhőmérsékletre gyakorolt hatás.
- A kezelés után bizonyos gyógyszerek bekerülhetnek Ön vagy gyermeke testnedveibe (pl. könny, vér, orrváladék és agyvíz); ezt „szóródásnak” nevezzük. Önnek vagy gyermekének és gyermeke gondozójának (különösen, ha terhes, szoptat vagy immunrendszere gyengített) kesztyűt kell viselnie, és minden kötést és egyéb, könnyel és az orrváladékkal szennyezett hulladékanyagot lezárt tasakokba kell tennie, mielőtt kidobná. Ezeket az óvintézkedéseket 14 napig kell betartania.
- Ön vagy gyermeke nem adhat vért, szervet, szöveteket és sejteket transzplantációhoz az Upstaza-kezelés után. Ez azért van, mert az Upstaza egy génterápiás készítmény.

Gyermekek és serdülők

Az Upstaza-t 18 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél **nem** vizsgálták. A 12 év feletti gyermekről korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Egyéb gyógyszerek és az Upstaza

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát Ön vagy gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Orvosa megmondja majd, hogy Ön vagy gyermeke a szokásos módon megkaphatja-e az oltásokat, vagy szükség van az ütemezés módosítására.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A gyógyszer terhességre és a magzatra gyakorolt hatásai nem ismertek.

Az Upstaza-t szoptató nőknél nem vizsgálták.

Nincs információ az Upstaza férfiak vagy nők termékenységére gyakorolt hatásáról.

Az Upstaza nátriumot és káliumot tartalmaz

Ez a gyógyszer adagonként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A gyógyszer adagonként kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni az Upstaza-t Önnél vagy gyermekénél?

- Az Upstaza-t agyi műtétekben jártas idegsebészek adják be Önnek vagy gyermekének egy műtőben.
- Az Upstaza-t érzéstelenítés mellett adják be. Az idegsebész beszélni fog Önnel az érzéstelenítésről és annak kivitelezéséről.
- Az Upstaza beadása előtt az idegsebész két apró lyukat készít az Ön vagy gyermeke koponyáján, mindkét oldalon egyet.
- Az Upstaza-infúziót ezután ezeken a lyukakon át négy helyre adják be Ön vagy gyermeke agyába, egy úgynevezett putamen területére.
- Az infúzió után a két lyukat lezárják, és Önnél vagy gyermekénél agyi képalkotó vizsgálatot végeznek.
- Önnek vagy gyermekének néhány napig a kórházban vagy annak közelében kell maradnia a felépülés ellenőrzése és a műtétből vagy az érzéstelenítésből adódó mellékhatások idegsebész általi ellenőrzése érdekében.
- Az orvos kétszer fogja látni Önt vagy gyermekét a kórházban, a műtét után körülbelül 1 héttel, majd a műtét után 3 héttel a felépülés követése céljából, és hogy ellenőrizze a műtétből és a kezelésből adódó esetleges mellékhatásokat.

Ha Ön vagy gyermeke az előírtnál több Upstaza-t kapott

Mivel ezt a gyógyszert orvos adja be Önnek vagy gyermekének, nem valószínű, hogy Ön vagy gyermeke túl sokat kap. Ha ez mégis megtörténik, orvosa szükség szerint kezelni fogja a tüneteket.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze megkezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az Upstaza esetén a következő mellékhatások fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint egyet érinthet)

- Álmatlanság (alvási nehézség)
- Diszkinézia (kontrollálhatatlan, rángatózó mozdulatokkal járó mozgászavar)

Gyakori (10 betegből legfeljebb egyet érinthet)

- Táplálkozási nehézségek
- Ingerlékenység
- Fokozott nyáltermelés

Az Upstaza beadását célzó műtétnél a következő mellékhatások fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint egyet érinthet)

- Alacsony vörösvérsejtszám (vérszegénység)
- Az agyat körülvevő folyadék (úgynevezett agyvíz) szivárgása (lehetséges tünetek: fejfájás, hányinger és hányás, nyaki fájdalom vagy merevség, hallás megváltozása, egyensúlyzavar, szédülés vagy forgó jellegű szédülés)

Az Upstaza beadását célzó műtét utáni 2 hétben a következő mellékhatások fordulhatnak elő az érzéstelenítés vagy a műtét utáni hatások miatt:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint egyet érinthet)

- Tüdőgyulladás
- Alacsony káliumszint a vérben

- Ingerlékenység
- Alacsony vérnyomás (hipotenzió)
- Gyomor-bél rendszeri vérzés, hasmenés
- Felfekvés
- Láz
- Rendellenes légzéshangok

Gyakori (10 betegből legfeljebb egyet érinthet)

- Gyomor- és bélhurut
- Diszkinézia (akaratlan rángó mozgások)
- A bőrnek a vér oxigénhiánya által okozott kékes elszíneződése
- Hipovolémiás sokk (súlyos vér- vagy testnedvvesztés)
- Légzési nehezítettség
- Szájfekély
- Pelenka okozta kiütés, kiütés
- Alacsony testhőmérséklet (hipotermia)
- Foghúzás

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Upstaza-t tárolni?

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak szólnak.

Az Upstaza-infúziót a kórházban fogják tárolni. Mélyhűtve, $\leq -65\text{ °C}$ -on tárolandó és szállítandó. Használat előtt kiolvasztják, és kiolvasztás után 6 órán belül fel kell használni. Nem szabad újrafagyasztani.

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Upstaza?

- A készítmény hatóanyaga az eladokagén exuparvovek. Az oldat 0,5 milliliterenként $2,8 \times 10^{11}$ vektorgenom eladokagén exuparvoveket tartalmaz.

Egyéb összetevők a kálium-klorid, a nátrium-klorid, a kálium-dihidrogén-foszfát, a dinátrium-hidrogénfoszfát, a poloxamer 188, az injekcióhoz való víz (lásd a 2. pontot „Az Upstaza nátriumot és káliumot tartalmaz”).

Milyen az Upstaza külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Upstaza átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványfehér infúziós oldat, átlátszó üvegből készült injekciós üvegben.

Minden doboz 1 injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

PTC Therapeutics International Limited

70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Írország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján: (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az Upstaza előkészítésére, véletlen expozíciója esetén hozandó intézkedésekre és ártalmatlanítására vonatkozó utasítások

Minden injekciós üveg kizárólag egyszeri használatra való. Ez a gyógyszer kizárólag a SmartFlow ventricularis kanüllel infundálható.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

Ez a gyógyszer genetikailag módosított vírust tartalmaz. Előkészítése, beadása és megsemmisítése során egyéni védőfelszerelést (beleértve a köpenyt, a védőszemüveget, a maszkot és a kesztyűt) kell viselni az eladokagén exuparvovek és az oldattal érintkezett anyagok (szilárd és folyékony hulladék) kezelése közben.

Kiolvasztás a kórházi gyógyszertárban

- Az Upstaza-t fagyasztva szállítják a gyógyszertárba, és a felhasználásig a külső dobozban kell tartani $\leq -65^{\circ}\text{C}$ -on.
- Az Upstaza-t steril körülmények között, aszeptikusan kell kezelni.
- Hagyja, hogy az Upstaza fagyasztott injekciós üvege szobahőmérsékleten függőleges helyzetben kiolvadjon, amíg a tartalom teljesen ki nem olvad. Óvatosan forgassa az injekciós üveget körülbelül 3-szor; NE rázza.

- Keverés után vizsgálja meg az Upstaza készítményt. Ne használja a terméket, ha szemcsés, zavaros vagy elszíneződött.

Előkészületek az alkalmazás előtt

- Helyezze át az injekciós üveget, a fecskendőt, a tűt, a fecskendő kupakját, a steril tasakokat vagy a steril csomagolásokat a feltöltött fecskendőnek a tervezett műtéti területen történő átvitelére és használatára vonatkozó kórházi eljárásnak megfelelően, és felcímkézve helyezze a Biológiai biztonsági fülkébe (Biological Safety Cabinet, BSC). Viseljen steril kesztyűt és egyéb egyéni védőfelszerelést (beleértve a köpenyt, a védőszemüveget és a maszkot) a BSC-munka normál eljárása szerint.
- Nyissa ki az 1 ml-es vagy 5 ml-es fecskendőt [1 ml-es vagy 5 ml, latexmentes elasztomer dugattyúval ellátott, orvosi minőségű szilikonolajjal kent, polipropilén fecskendők], és címkézze fel a terméket tartalmazó fecskendőként a gyógyszerértári eljárásnak és a helyi előírásoknak megfelelően.
- Csatlakoztassa a 18 vagy 19 G méretű filterrel ellátott tűt [18 vagy 19 G méretű, 1,5 hüvelykes, rozsdamentes acél, 5 µm-es filterrel ellátott tűk] a fecskendőhöz.
- Szívja fel az Upstaza injekciós üveg teljes térfogatát a fecskendőbe. Fordítsa át az injekciós üveget és a fecskendőt, és a termék visszanyerésének maximalizálása érdekében részlegesen húzza vissza vagy fordítsa meg a tűt.
- Szívjon levegőt a fecskendőbe úgy, hogy a tűben ne maradjon gyógyszer. Óvatosan távolítsa el a tűt az Upstaza-t tartalmazó 1 ml-es vagy 5 ml-es fecskendőből. Űritse ki a levegőt a fecskendőből, amíg már nincs benne légbuborék, majd zárja le a fecskendő kupakjával.
- Csomagolja be a fecskendőt egy steril műanyag tasakba (vagy több zsákba a szokásos kórházi eljárásnak megfelelően), és helyezze egy megfelelő másodlagos tartályba (pl. kemény műanyag hűtőláda), és így vigye be a szobahőmérsékletű műtőbe. A fecskendő használatát (azaz a fecskendő csatlakoztatását a fecskendőpumpához és a kanül feltöltésének megkezdését) a termék kiolvasztásának megkezdésétől számított 6 órán belül el kell kezdeni.

Alkalmazás a műtőben

- Szorosan csatlakoztassa az Upstaza tartalmú fecskendőt a SmartFlow ventricularis kanülhöz.
- Helyezze be az Upstaza fecskendőt az 1 ml-es vagy 5 ml-es fecskendővel kompatibilis fecskendős infúziós pumpába. Pumpálja az Upstaza-t az infúziós pumpával 0,003 ml/perc sebességgel, amíg az első csepp Upstaza láthatóvá nem válik a tű hegyén. Álljon meg, és várja meg, amíg az infúzió készen áll.

A gyógyszerkészítmény ártalmatlanításával és véletlenszerű expozíciójával kapcsolatos óvintézkedések

- Kerülni kell az eladokagén exuparvovek véletlen expozícióját, beleértve a bőrrel, szemmel és nyálkahártyával való érintkezést.
- Bőrre kerülés esetén az érintett területet szappannal és vízzel legalább 5 percig alaposan meg kell tisztítani. Ha szembe kerül, az érintett területet legalább 5 percig alaposan ki kell öblíteni vízzel.
- Tűszúrásos sérülés esetén az érintett területet alaposan meg kell tisztítani szappanos vízzel és/vagy fertőtlenítőszerrel.
- Bármilyen fel nem használt eladokagén exuparvovek, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerészeti hulladékok kezelésére vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.
- Az esetleges kiömléseket abszorbens gézzel kell feltörölni és fehérítőszeres oldattal, majd alkoholos nedves törlőkendővel fertőtleníteni.
- Az alkalmazás után a szóródás kockázata alacsonynak tekinthető. Javasoljuk, hogy a gondozók és a betegek családjai az eladokagén exuparvovek beadása után 14 napig tartsák be a beteg testnedveinek és hulladékainak megfelelő kezelésére vonatkozó óvintézkedéseket (lásd az Alkalmazási előírást 4. pontját).

Adagolás

A kezelést olyan központban kell alkalmazni, amely sztereotaxiás idegsebészetre specializálódott, és azt képzett idegsebésznek, ellenőrzött aszeptikus körülmények között kell elvégezni.

A betegek összesen $1,8 \times 10^{11}$ vg dózist kapnak négy 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) infúzióban (putamenenként kettőt).

Az adagolás ugyanaz a teljes betegcsoportban, amelyre a javallat vonatkozik.

Az alkalmazás módja

Intraputaminális alkalmazásra.

Az Upstaza alkalmazása a műtét után liquor-szivárgást okozhat. Az Upstaza-kezelésben részesülő betegeket beadás után gondosan monitorozni kell.

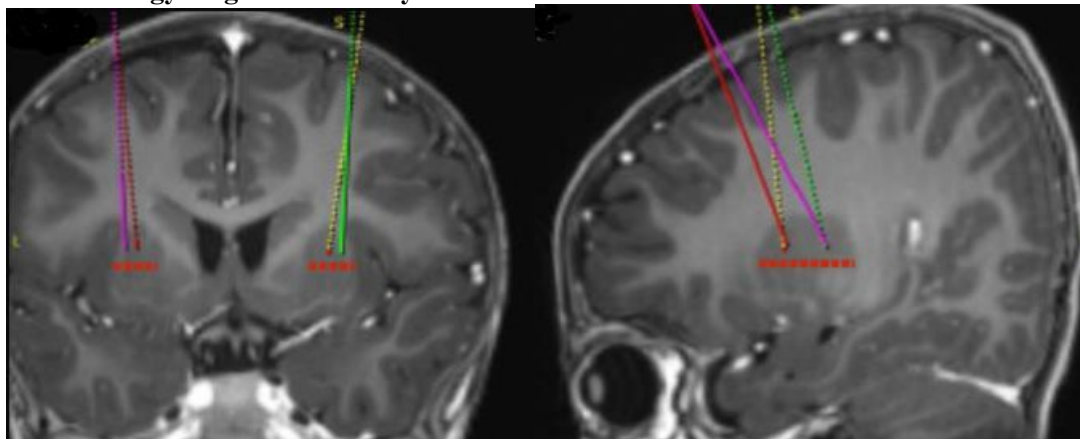
Idegsebészeti alkalmazás

Az Upstaza egy egyszer használatos injekciós üveg, amelyet kétoldali intraputaminális infúzióban adnak be egy műtéti munkamenet során, putamenenként két helyen. Négy külön, egyenlő térfogatú infúziót használnak a jobb elülső, jobb hátsó, bal elülső és bal hátsó putamennél.

Az Upstaza beadásához kövesse az alábbi lépéseket:

- Az infúzió célzott beadási helyeit a standard sztereotaxiás idegsebészeti gyakorlat határozza meg. Az Upstaza-t kétoldali infúzióban adják be (2 infúzió putamenenként) intracranialis kanüllel. A végső 4 beadási pontot minden szereléknél úgy kell meghatározni, hogy mindegyik 2 mm-re legyen dorsalisán (felfelé) az anterior és a posterior célpontoktól a középső horizontális síkban (1. ábra).

1. ábra: Négy megcélozható hely az infúzió beadására



- A sztereotaxiás beállítás befejezése után meg kell jelölni a koponyán lévő belépési pontot. A koponyacsonton és a durán át sebészi feltárást kell végezni.
- Az infúziós kanült sztereotaxiás eszközök segítségével vezetjük a putamen kijelölt pontjára. Megjegyzendő, hogy az infúziós kanül behelyezése és az infúzió beadása putamenenként külön történik.
- Az Upstaza infúziója 0,003 ml/perc sebességgel történjen az adott putamen 2 kijelölt pontjánál; mindkét putamenben a kijelölt helyekre egyenként 0,08 ml Upstaza infúziót adunk be, tehát 4 infúziót összesen 0,320 ml (vagy $1,8 \times 10^{11}$ vg) teljes térfogattal.
- Az első kijelölt ponttal kezdjük. A kanült egy fűrőlyukon keresztül kell bevezetni a putamenbe, majd lassan visszahúzni, és a 0,08 ml Upstaza-t a tervezett területre juttatni, hogy optimalizáljuk a putamenen belüli eloszlást.

- Az első infúzió után a kanült ki kell húzni, majd vissza kell vezetni a következő kiválasztott pontba, megismételve ugyanezt az eljárást a másik 3 kiválasztott pontnál (mindkét putamen anterior és posterior területe).
- A koponya standard idegsebészeti zárása után agyi képalkotó vizsgálatot (mágneses rezonancia vizsgálat [MRI] vagy komputertomográfiás [CT] vizsgálat) kell végezni a szövödmények (azaz vérzés) kizárására.
- A betegnek legalább 48 órán át annak a kórháznak a közelében kell tartózkodnia, ahol az eljárást végezték. A beteg a kezelőorvos véleménye alapján az eljárás után elhagyhatja a kórházat. A kezelés utáni ellátást az idegsebésznek és a beutaló neurológusnak kell irányítania. A betegnek a műtét után 7 nappal kell megjelennie az első kontrollra annak biztosítása érdekében, hogy nem alakultak-e ki szövödmények. A második kontroll 2 héttel később (azaz 3 héttel a műtét után) történjen a műtét utáni felépülés és a nemkívánatos események monitorozása céljából.
- A betegeknek fel kell ajánlani, hogy bekerülhetnek egy adatbázisba annak érdekében, hogy folytassák a kezelés hosszú távú biztonságosságának és hatékonyságának értékelését a standard klinikai gyakorlatban.