

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vektorinių genomų (vg) / 0,5 ml infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Eladokagenas eksuparvovekas yra genų terapijos vaistinis preparatas, išreiškiantis žmogaus aromatinės L-aminorūgšties dekarboksilazės fermentą (hAADC). Tai yra nereplikuojančiu rekombinantiniu adeno-susijusiu viruso serotipu 2 (AAV2) pagrįstas vektorius, kuriame yra žmogaus AADC geno kDNR, kontroliuojama citomegaloviruso nedelsiamo-ankstyvojo promotoriaus.

Eladokagenas eksuparvovekas žmogaus embrioninėse inkstų ląstelėse gaminamas rekombinantinės DNR technologija.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Kiekviename vienkartinės dozės flakone yra $2,8 \times 10^{11}$ vg eladokageno eksuparvoveko 0,5 ml ištraukiamas tirpalo kiekis. Kiekviename ml tirpalo yra $5,6 \times 10^{11}$ vg eladokageno eksuparvoveko.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas.

Po atšildymo infuzinis tirpalas yra skaidrus arba šiek tiek matinis, bespalvis arba balkšvas skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Upstaza skirtas 18 mėnesių ir vyresnių pacientų, kuriems kliniškai, molekulinio būdu ir genetiškai patvirtinta aromatinės L-aminorūgšties dekarboksilazės (angl. *aromatic L-amino acid decarboxylase*, AADC) trūkumo sunkaus fenotipo diagnozė, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydyti būtina centre, kurio specializacija – stereotaksinė neurochirurgija; tai turi atlikti kvalifikuotas neurochirurgas kontroliuojamomis steriliomis sąlygomis.

Dozavimas

Pacientams skiriama bendra $1,8 \times 10^{11}$ vg dozė, atliekant keturias 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) infuzijas (po dvi į vieną smegenų kiautą).

Dozavimas yra vienodas visai populiacijai, kuriai taikoma indikacija.

Specialios populiacijos

Vaikų populiacija

Eladokageno eksuparvoveko saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 mėnesių dar neištirti. Duomenų nėra.

Patirties su 12 metų ir vyresniais pacientais turima nedaug. Eladokageno eksuparvoveko saugumas ir veiksmingumas šiems pacientams dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 skyriuje. Dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi kepenų ir inkstų funkcija

Eladokageno eksuparvoveko saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių kepenų ir inkstų funkcija sutrikusi, nebuvo įvertinti.

Imunogeniškumas

Nėra saugumo arba veiksmingumo duomenų pacientams, kurių AAV2 antikūnų lygis prieš gydymą buvo $>1:50$ (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Leisti į smegenų kiautą.

Pasiruošimas

Upstaza yra sterilus infuzinis tirpalas, kurį prieš vartojimą reikia atšildyti ir paruošti ligoninių vaistinėje.

Išsamūs Upstaza ruošimo, vartojimo ir priemonių, kurių reikia imtis dėl atsitiktinio jo pavartojimo ir jo atliekų tvarkymo nurodymai pateikti 6.6 skyriuje.

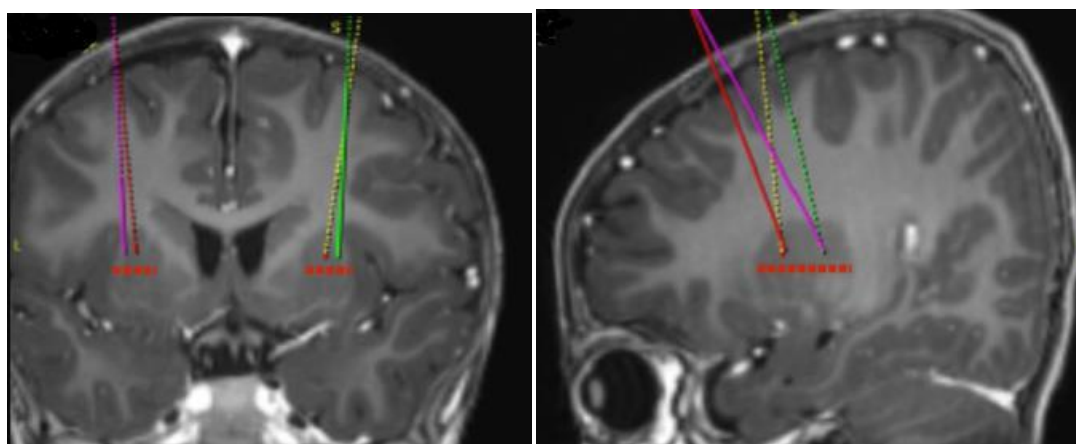
Neurochirurginis vartojimas

Upstaza yra vienkartinio naudojimo flakonas, suleidžiamas abipuse intraputaminaline infuzija vienos chirurginės procedūros metu dviejose vietose kiekviename smegenų kiaute. Keturios atskiros vienodo tūrio infuzijos atliekamos į dešinę priekinę kiauto dalį, dešinę užpakalinę kiauto dalį, kairiąją priekinę kiauto dalį ir kairiąją užpakalinę kiauto dalį.

Nurodymus, kaip paruošti Upstaza chirurginę infuziją operacinėje, žr. 6.6 skyriuje.

Tikslinės infuzijos vietos apibrėžtos pagal standartinę stereotaksinę neurochirurgijos praktiką. Upstaza skiriama abipusės infuzijos būdu (2 infuzijos viename kiaute), naudojant intrakranijinę kaniulę. Kiekvienos trajektorijos galutiniai 4 taikiniai turi būti apibrėžiami kaip 2 mm dorsaline kryptimi (aukščiau) nuo priekinio ir galinio tikslinių taškų vidurinėje horizontaliojoje plokštumoje (1 pav.).

1 paveikslas. Keturi tiksliniai taškai infuzijos vietose



- Užbaigus stereotaksinę registraciją, turi būti pažymėtas įvedimo į kaukolę taškas. Turi būti atlikta chirurginė prieiga per kaukolės kaulą ir kietąjį smegenų dangalą.

- Infuzijos kaniulė stereotaksiniais įrankiais, remiantis suplanuotomis trajektorijomis, įvedama į paskirties vietą kiaute. Pažymėtina, kad infuzijos kaniulė yra įvedama ir infuzija atliekama su kiekviena kiaučio dalimi atskirai.
- Upstaza infuzuojama 0,003 ml/min. greičiu kiekviename iš dviejų tikslinių taškų kiekviename kiaučiu; į kiekvieną vietą suleidžiama 0,08 ml Upstaza, todėl skiriamos 4 infuzijos, kurių bendras tūris yra 0,320 ml (arba $1,8 \times 10^{11}$ vg).
- Pradedant nuo pirmosios tikslinės vietos, kaniulė įvedama per trepanacijos angą į kiaučią, o tada lėtai ištraukiama, paskirstant 0,08 ml Upstaza per suplanuotą trajektoriją, kad būtų optimizuotas pasiskirstymas per kiaučią.
- Po pirmosios infuzijos kaniulė ištraukiama ir vėl įvedama į kitą tikslinį tašką, kartojant tą pačią procedūrą kituose 3 tiksliniuose taškuose (kiekvieno kiaučio priekyje ir gale).
- Po standartinių neurochirurginių procedūrų pacientui atliekamas pooperacinis smegenų vaizdinis tyrimas (magnetinio rezonanso tomografija [MRT] arba kompiuterinė tomografija [KT]), kad būtų įsitikinta, jog nėra komplikacijų (t. y. kraujavimo).
- Mažiausiai 48 valandas po procedūros pacientas turi likti netoli ligoninės, kurioje buvo atlikta procedūra. Po procedūros pacientas gali grįžti namo, atsižvelgdamas į gydančiojo gydytojo rekomendacijas. Priežiūrą po gydymo turi vykdyti neurochirurgas ir nukreipiantysis neurologas. Pirmasis tolesnio stebėjimo vizitas pacientui bus atliktas praėjus 7 dienoms po operacijos, siekiant įsitikinti, kad neatsirado komplikacijų. Antrasis tolesnio stebėjimo vizitas turi įvykti po 2 savaičių (t. y. praėjus 3 savaitėms po operacijos), kad būtų stebimas pooperacinis atsigavimas ir nepageidaujamų reiškinių pasireiškimas.
- Pacientams bus pasiūlyta užsiregistruoti registre, kad būtų galima toliau įvertinti ilgalaikį gydymo saugumą ir veiksmingumą įprastomis klinikinėmis sąlygomis.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Upstaza paruošimą ir infuziją visada reikia atlikti laikantis tinkamų aseptikos reikalavimų.

Stebėjimas

Pacientai, kuriems atliekama genų terapija, operacijos metu ir po operacijos turi būti atidžiai stebimi, ar neatsiranda su procedūra susijusių komplikacijų, su jų pagrindine liga susijusių komplikacijų ir rizikos, susijusios su bendrąja nejautra. Dėl operacijos ir anestezijos pacientai gali patirti jų priežastinio AADC trūkumo simptomų sustiprėjimą (žr. 4.8 skyrių).

Po gydymo eladokagenu eksuparvoveku autonominiai ir serotoninerginiai AADC simptomai gali išlikti.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Imunogeniškas

Nėra gydymo eladokagenu eksuparvoveku patirties su pacientais, kurių anti-AAV2 antikūnų lygis prieš gydymą buvo $>1:50$.

Smegenų skysčio nutekėjimas

Cerebrospinalinio skysčio (CSS) nutekėjimas atsiranda, kai galvos arba nugaros smegenų dangale yra įplyšimas arba skylė, per kuriuos gali tekėti CSS. Upstaza skiriama abipuse intraputaminale infuzija per trepanacines angas, todėl po operacijos galimas smegenų skysčio nutekėjimas. Pacientus, kurie gydomi eladokagenu eksuparvoveku, reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia galvos smegenų skysčio nutekėjimas, ypač dėl meningito ir encefalito rizikos.

Diskinezija

AADC stokojantys pacientai dėl savo lėtinio dopamino trūkumo gali būti jautresni dopamino vartojimui. Po gydymo eladokagenu eksuparvoveku diskinezija pasireiškė 26 iš 30 pacientų (žr. 4.8 skyrių). Diskinezija pasireiškia dėl jautrumo dopaminui ir paprastai prasideda praėjus 1 mėnesiui po genų terapijos taikymo ir palaipsniui mažėja per kelis mėnesius. Diskinezijos atvejai buvo kontroliuojami įprasta medicinine priežiūra, pavyzdžiui taikant gydymą dopamino antagonistais (pvz. risperidonu) (žr. 5.1 skyrių).

Viruso plitimo pavojus

Laikoma, kad plitimo rizika yra maža dėl labai riboto eladokageno eksuparvoveko sisteminio pasiskirstymo (žr. 5.2 skyrių). Kaip atsargumo priemonę pacientams / globėjams reikia patarti tinkamai tvarkyti iš tvarsčių ir (arba) išskyrų (ašarų, kraujo, nosies sekreto ir CSS) susidariusias atliekas; tai gali būti medžiagų laikymas sandariuose maišeliuose prieš išmetant ir reikalavimas pacientams / globėjams mūvėti pirštines keičiant tvarsčius ir tvarkant atliekas. Šių tvarkymo atsargumo priemonių reikia laikytis 14 dienų po su eladokagenu eksuparvoveko suleidimo. Rekomenduojama pacientams / globėjams mūvėti pirštines, kai keičiami tvarsčiai ir tvarkomos atliekos, ypač jeigu globėja yra nėščia, maitina krūtimi arba turi imunodeficitą.

Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

Upstaza gydytiems pacientams draudžiama būti kraujo, organų, audinių ir ląstelių, skirtų transplantacijai, donorais.

Natrio ir kalio kiekis

Šio vaistinio preparato vienoje dozėje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Šio vaistinio preparato vienoje dozėje yra mažiau nei 1 mmol (39 mg) kalio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Sąveikos nesitikima dėl labai riboto sisteminio eladokagenu eksuparvoveko pasiskirstymo.

Skiepijimas

Apie bendrojo vakcinavimo ir genų terapijos skyrimo sąveiką pranešimų negauta. Sveikatos paslaugų teikėjas turi nuspręsti ar reikia koreguoti paciento vakcinavimo grafiką.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Dėl nepakankamo sisteminio poveikio ir nežymaus biologinio pasiskirstymo į lytines liaukas perdavimo palikuonims rizika yra maža.

Nėštumas

Duomenų apie eladokageno eksuparoveko vartojimą nėštumo metu nėra. Gyvūnų reprodukcinį tyrimų su eladokagenu eksuparoveku neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar eladokageno eksuparoveko išsiskiria į gydytų moterų pieną. Eladokagenas eksuparovekas sistemiskai neabsorbuojamas po vartojimo į kiautą ir nenumatoma poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams.

Vaisingumas

Klinikinių arba ikiklinikinių duomenų apie eladokageno eksuparoveko poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Saugumo informacija buvo stebėta 3 atvirose klinikiniuose tyrimuose, kurių metu eladokageno eksuparoveko buvo skiriama 30-čiai AADC stokojantiems pacientams, kurių amžius dozavimo metu buvo nuo 19 mėnesių iki 8,5 metų. Pacientų stebėjimo trukmės mediana buvo 59,3 mėnesio (mažiausiai 11,8 mėnesio ir daugiausiai 5,7 metų). Dvidešimt septyni pacientai, gydyti klinikiniuose tyrimuose, prisijungė prie ilgalaikio stebėjimo tyrimo. Ilgalaikio stebėjimo tyrimo trukmė po genų terapijos buvo 51,6–126,5 mėnesio (maždaug 4,3–10,5 metų). Dažniausia nepageidaujama reakcija buvo diskinezija; apie ją pranešė 26 (86,7 %) pacientai ir ji pasireiškė per pirmuosius 2 mėnesius po gydymo.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Nepageidaujamos reakcijos pateiktos 1 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases, o jų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios 3 atvirose klinikiniuose tyrimuose ≥ 2 pacientams (n = 30)

Organų sistemos klasė	Labai dažnas	Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Mitybos sutrikimai
Psichikos sutrikimai	Pradinė nemiga	Irzlumas
Nervų sistemos sutrikimai	Diskinezija	
Virškinimo trakto sutrikimai		Seilių hipersekrecija

2 lentelė. Su neurologinėmis operacijomis susijusios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios 3 atvirose klinikiniuose tyrimuose ≥ 2 pacientams (n = 30)

Nepageidaujamų reakcijų kategorija	Labai dažnas
------------------------------------	--------------

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija
Nervų sistemos sutrikimai	Smegenų skysčio nutekėjimas ^a

^a Gali būti pseudomeningocelė

3 lentelė Su anestezija ir operacijos padariniais susijusios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios 3 atvirose klinikiuose tyrimuose ≥ 2 pacientams ≤ 2 savaitių laikotarpiu po suleidimo (n = 30)

Nepageidaujamų reakcijų kategorija	Labai dažnas	Dažnas
Infekcijos ir infestacijos	Plaučių uždegimas	Gastroenteritas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipokalemija	
Psichikos sutrikimai	Dirglumas	
Nervų sistemos sutrikimai		Diskinezija
Širdies sutrikimai		Cianozė
Kraujagyslių sutrikimai	Hipotenzija	Hipovoleminis šokas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kvėpavimo nepakankamumas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viršutinio virškinimo trakto hemoragija, viduriavimas	Burnos opos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Pragulos	Sauskelių dermatitas, išbėrimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Pireksija Nenormalūs kvėpavimo garsai	Hipotermija
Chirurginės ir terapinės procedūros		Dantų pašalinimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Diskinezija

Diskinezijos reiškiniai pasireiškė 26 tiriamiesiems (86,7 %) (žr. 4.4 skyrių).

Iš 37 diskinezijos atvejų 35 reiškiniai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo, o 2 – sunkūs. Dauguma reiškinų praėjo maždaug per 2 mėnesius ir visi praėjo per 7 mėnesius nuo simptomų pasireiškimo. Vidutinis laikas iki diskinezijos pasireiškimo pradžios buvo 25 dienos po genų terapijos. Diskinezijos reiškiniai buvo gydomi taikant įprastą medicininę priežiūrą, pvz., antidopaminerginį gydymą. Vaistiniam preparatui esant rinkoje buvo registruota diskinezijos reiškinų, kuriems praėiti prireikė ilgiau kaip 7 mėnesių.

Imunogeniškumas

Pacientams, kurių anti-AAV2 antikūnų titrai buvo $<1:1\ 200$ buvo leista dalyvauti visuose klinikiuose tyrimuose. Tačiau visų pacientų, kuriems buvo skiriamas eladokagenas eksuparvovekas, anti-AAV2 titrai prieš gydymą buvo $1:50$ arba mažesni. Po gydymo daugumos tiriamųjų (n = 20) bent kartą per pirmuosius 12 mėnesių buvo teigiami anti-AAV2 antikūnų tyrimo rezultatai. Paprastai antikūnų lygis stabilizavosi arba sumažėjo laikui bėgant. Šiuose klinikiuose tyrimuose nebuvo specialios tolesnio stebėjimo programos, skirtos galimoms imunogeniškumo reakcijoms nustatyti, tačiau anti-AAV2 antikūnų buvimas klinikiuose tyrimuose nebuvo susijęs su sunkumo padidėjimu, nepageidaujamų reakcijų skaičiumi arba veiksmingumo sumažėjimu.

Nėra gydymo eladokagenu eksuparvoveku patirties su pacientais, kurių anti-AAV2 antikūnų lygis prieš gydymą buvo $>1:50$.

Imuninis atsakas į transgeną ir ląstelių imuninis atsakas nebuvo tirti.

Cerebrospinalinio skysčio nutekėjimas

Trys pacientai, klinikinių tyrimų metu gydyti eladokagenu eksuparvoveku, patyrė CSS nutekėjimą. Vienas pacientas pranešė apie du atskirus reiškinius kaip sunkius nepageidaujamus reiškinius, galimai susijusius su chirurgine procedūra, tuo tarpu visi kiti reiškiniai buvo nesunkūs.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo rizika yra mažai tikėtina dėl kontroliuojamo neurochirurginio skyrimo. Eladokagenu eksuparvoveko perdozavimo klinikinės patirties nėra. Perdozavus rekomenduojama taikyti simptominių ir palaikomąjį gydymą, kurį gydytysis gydytojas mano esant būtiną. Sisteminiam imuniniam organizmo atsakui rekomenduojamas atidus klinikinis stebėjimas ir laboratorinių parametrų stebėjimas (įskaitant bendrą kraujo tyrimą su detalio parametrų analize ir išsamų metabolinį rinkinį). Nurodymus dėl atsitiktinės ekspozicijos žr. 6.6 skyriuje.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo sistemą ir metabolizmą veikiantys preparatai, fermentai; ATC kodas – A16AB26

Veikimo mechanizmas

AADC trūkumas yra įgimta neuromediatorių biosintezės klaida su autosominiu recesyviniu paveldimumu dopa dekarboksilazės (*DDC*) gene. *DDC* genas koduoja AADC fermentą, kuris L-3,4-dihidroksifenilalaniną (L-DOPA) konvertuoja į dopaminą. Dėl *DDC* geno mutacijų sumažėja arba išnyksta AADC fermentų aktyvumas, todėl sumažėja dopamino kiekis ir dauguma pacientų, kuriems pasireiškia AADC trūkumas, nepasiekia vystymosi rodiklių.

Eladokagenas eksuparvovekas yra genų terapija, pagrįsta rekombinantiniu AAV2 vektoriumi, turinčiu *DDC* genui skirtą žmogaus cDNR. Sulašinus į smegenų kiautą, vaistinis preparatas sukelia AADC fermento ekspresiją ir paskesnę dopamino gamybą, todėl AADC stokojantiems pacientams išsivysto motorinė funkcija.

Farmakodinaminis poveikis

L-6-[¹⁸F] fluoro-3, 4-dihidroksifenilalanino (¹⁸F-DOPA) įsisavinimas centrinėje nervų sistemoje (CNS)

¹⁸F-DOPA įsisavinimo kiauto srityje matavimas pozitronų emisijos tomografijos (PET) būdu po gydymo yra objektyvus *de novo* dopamino gamybos smegenyse matavimas ir juo įvertinama *DDC* geno pernašos (transdukcijos) sėkmė ir stabilumas laikui bėgant. Daugumai pacientų nustatytas mažas pastovus PET specifinio įsisavinimo padidėjimas. Padidėjimas buvo akivaizdus praėjus vos 6 mėnesiams, 12 mėnesių po gydymo dar padidėjo ir išliko mažiausiai 5 metus.

4 lentelė Procentinis ¹⁸F-DOPA įsisavinimo pokytis nuo pradinio įvertinimo po gydymo eladokagenu eksuparvoveku (tyrimai AADC-010 ir AADC-011)

Laiko momentas	12 mėnuo (n=19)	24 mėnuo (n=17)	60 mėnuo (n=11)
PET specifinio įsisavinimo % pokytis nuo pradinio įvertinimo	220,3	261,39	287,88

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Upstaza genų terapijos veiksmingumas buvo įvertintas 2 klinikiniuose tyrimuose (AADC-010, AADC-011). Šiuose dviejuose tyrimuose dalyvavo 22 pacientai, kuriems sunkus AADC trūkumas diagnozuotas pagal sumažėjusį homovanilinės rūgšties ir 5-hidroksiindolacto rūgšties kiekį bei padidėjusį L-DOPA CSS lygį, DDC geno mutaciją abiejuose aleliuose ir klinikinius AADC trūkumo simptomus (įskaitant vystymosi vėlavimą, hipotoniją, distoniją ir okulogirinę krizę (OGK)). Šie pacientai pradinio įvertinimo metu nepasiekė jokių motorikos rodiklių, įskaitant gebėjimą sėdėti, stovėti arba vaikščioti, tai atitiko sunkų fenotipą (žr. 4.1 skyrių). Per vieną operacijos seansą pacientai buvo gydomi bendra $1,8 \times 10^{11}$ vg (N = 13) arba $2,4 \times 10^{11}$ vg (N = 9) doze. Abiejų dozių veiksmingumo ir saugumo parametrų rezultatai buvo panašūs.

Duomenys už 60 mėnesio ir 12 mėnesio laiko momentų intervalo tyrime AADC-010 ir AADC-011 atitinkamai buvo surinkti ilgalaikio stebėjimo tyrimo AADC-1602 metu, kaip nurodyta toliau. Tyrimas AADC-CU/1601 buvo atliktas gydant senesnio gamybos proceso vaistiniu preparatu. Šiame tyrime dalyvavo 8 tiriamieji ir buvo gauti panašūs rezultatai – nauda išliko iki 126,5 mėnesių laikotarpiu.

Motorinė funkcija

Motorinių rodiklių pasiekimas vertintas pagal Peabody vystymosi motorikos skalę (angl. *Peabody Developmental Motor Scale*, 2 versiją (PDMS-2)). PDMS-2 yra vaiko motorikos vystymosi iki 5 metų įvertinimas, atsižvelgiantis tiek į stambiosios, tiek į smulkiosios motorikos įgūdžius, ir turintis elementų, konkrečiai įvertinančių motorikos rodiklių pasiekimą. PDMS-2 motorinių įgūdžių elementai buvo pasirinkti siekiant nustatyti pacientų, kurie pasiekė bent šiuos motorikos rodiklius (Įgūdžių įvaldymas – 2) balai: 1) visiška galvos kontrolė (sėdint paremtam (-ai) per klubus ir laikant galvą lygiai, ją sukiojant sekant žaisliuką 8 sekundes), 2) sėdėjimas nepasirėmus (sėdint be atramos ir išlaikant lygsvarą išsėdėti 60 sekundžių), 3) stovėjimas pasirėmus (žengti vietoje ar einant pirmyn bent 4 pakaitinius žingsnius, vertintojui rankomis apglėbus vaiko liemenį) ir 4) vaikščiojimas su pagalba (nueiti bent 2,5 metro pakaitiniais žingsniais, vertintojui einant šalia paciento ir laikant tik vieną vaiko ranką).

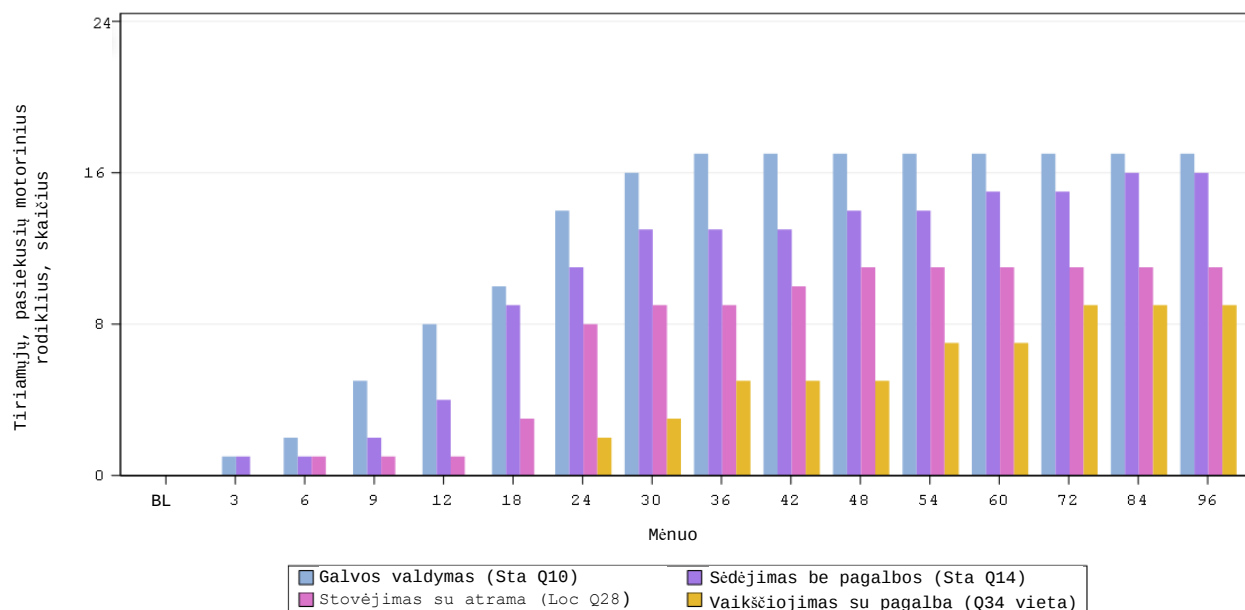
5 lentelėje apibendrinama pirminė analizė, kurioje įvertinamas skaičius pacientų, pademonstravusių pagrindinių motorikos rodiklių įgūdžius (Įvaldymą) konkrečiais laiko momentais: praėjus 24 mėnesiams, 60 mėnesių ir 96 mėnesiams po genų terapijos.

Gydymas eladokagenu eksuparvoveku parodė, kad jau 3 mėnesiai po operacijos buvo pasiekiami motorikos rodikliai. Pagrindinių motorikos rodiklių pasiekimas buvo tęsiamas arba išliko po 24 mėnesių ir net iki 96 mėnesių, kas atitinka 8 metus tolesnio stebėjimo (2 pav.).

5 lentelė. Bendras (kauptinis) tiriamųjų, pasiekusių PDMS-2 motorinius rodiklius (Įvaldymą) 24, 60 ir 96 mėnesių skaičius (tyrimai AADC-010, AADC-011 ir AADC-1602; N=22)

Motorikos rodiklis / mėnuo	Tiriamųjų skaičius (%)		
	24 mėnuo	60 mėnuo	96 mėnuo
Visiška galvos kontrolė	14 (64)	17 (77)	17 (77)
Sėdėjimas be pagalbos	11 (50)	15 (68)	16 (73)
Stovėjimas prilaikant	8 (36)	11 (50)	11 (50)
Vaikščiojimas su pagalba	2 (9)	7 (32)	9 (41)

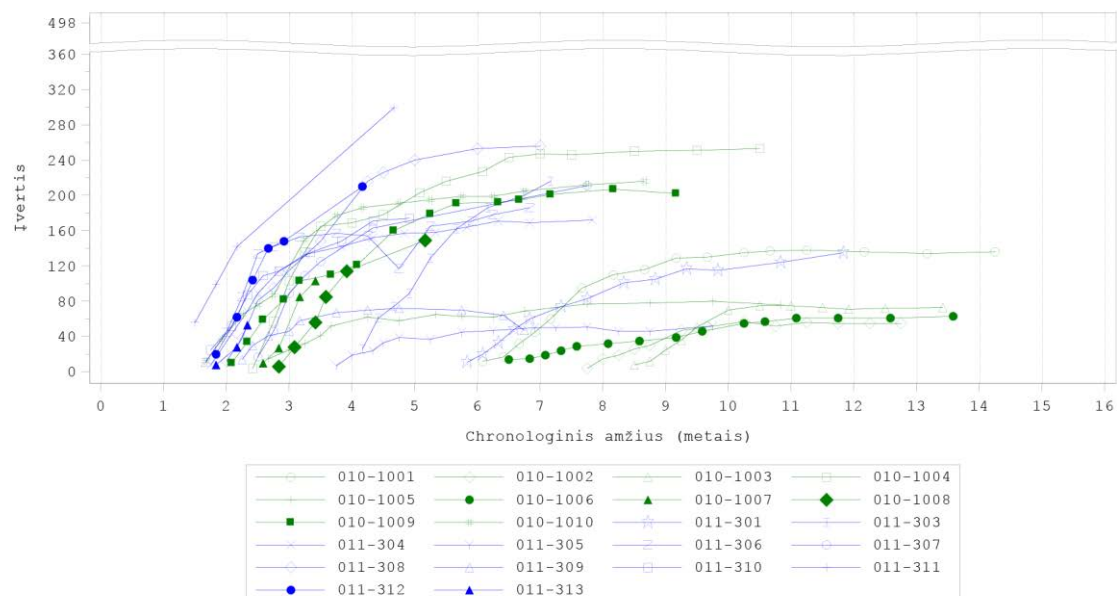
2 paveikslas. Bendras tiriamųjų, parodžiusių motorikos rodiklių pasiekimą (įgūdžių įvaldymą) iki 96 mėnesio, skaičius (tyrimai AADC-010, AADC- 011 ir AADC-1602)



PDMS -2 bendras įvertis

PDMS-2 bendras įvertis buvo matuojamas kaip antrinė vertinamoji baigtis visuose klinikiniuose tyrimuose. PDMS-2 didžiausias įvertis yra 450 - 482, priklausomai nuo amžiaus (<12 mėnesių arba >12 mėnesių). Visi tiriamieji gydyti eladokagenu eksuparvoveku per laiką parodė PDMS-2 bendro įverčio vidurkio pagerėjimą nuo pradinio įvertinimo, stebint tam tikrą naudą jau po 3 mėnesių (3 pav.). 12, 24, 60 ir 96 mėnesio laiko momentais PDMS-2 bendrojo įverčio pokyčio mažiausiųjų kvadratų (MK) vidurkis nuo pradinio įvertinimo atitinkamai buvo 77,9, 111,6, 138,2 ir 144,3 balo. Pacientai, kurie gavo eladokagenu eksuparvoveko jaunesniame amžiuje parodė greitesnį atsaką į gydymą ir atrodo pasiekė aukštesnį galutinį lygį.

3 paveikslas. PDMS-2 bendras įvertis kiekvieno vizito metu iki 96 mėnesio (tyrimai AADC-010, AADC-011, and AADC-1602; N=22)



Klinikinių tyrimų metu kaip antrinės vertinamosios baigtys buvo surinkti toliau nurodyti duomenys.

Pažinimo ir bendravimo įgūdžiai

Tyrimuose AADC-10 ir AADC-11 buvo taikytas „Bayley-III“ – standartinis kūdikių ir mažų vaikų (nuo 1 iki 42 mėnesių amžiaus) suvokimo, kalbos ir motorikos vystymosi įvertinimas siekiant įvertinti pažinimo ir kalbos vystymąsi. Kalbos poskalė susideda iš suvokiamojo ir išreiškiamojo bendravimo.

Laikui bėgant visiems tiriamiesiems nustatytas laipsniškas ir ilgalaikis pažinimo ir bendrojo kalbos įverčio vidurkio padidėjimas; tai yra suminis suvokiamojo ir išreiškiamojo bendravimo įvertis. Pažinimo poskalės (KP) vidurkio neapdorotas bendrasis įvertis pradinio įvertinimo metu buvo 12,41 (N=22). KP vidurkio pokytis nuo pradinio įvertinimo pažinimo įvertyje parodė 12,4 pagerėjimą 12 mėnesių, 16,5 pagerėjimą 24 mėnesių, 23,3 pagerėjimą 60 mėnesių ir 25,0 pagerėjimą 96 mėnesių. Kalbos poskalės vidurkio neapdorotas bendras įvertis pradinio įvertinimo metu buvo 18,09 (N=22). KP vidurkio pokytis nuo pradinio įvertinimo bendrame kalbos įvertyje parodė 7,9 pagerėjimą 12 mėnesių, 10,4 pagerėjimą 24 mėnesių, 15,0 pagerėjimą 60 mėnesių ir 17,8 pagerėjimą 96 mėnesių.

Kūno masė

Remiantis pagal lytį ir amžių suskirstyta augimo lentelė, per 12 mėnesių laikotarpį aštuoniolikos iš 19 tiriamųjų (95 %) kūno masė išliko tokia pati (47 %, 9 tiriamieji) arba padidėjo (47 %, 9 tiriamieji).

Suglebimas (hipotonija), galūnių distonija, dirgiklio sukelta distonija

Po genų terapijos procentinė dalis tiriamųjų, kuriems pasireiškė suglebimo (hipotonijos) simptomų, sumažėjo nuo 80,0 % pradinio įvertinimo metu (N = 20) iki 41,2 % 12 mėnesių (N = 17). 12 mėnesių po gydymo nė vienas tiriamasis nepatyrė galūnės distonijos palyginti su 70,0 % pradinio įvertinimo metu (N=20).

OGK epizodai

Po genų terapijos OGK epizodų trukmė sumažėjo ir išliko iki 12 mėnesių laikotarpiu po gydymo. Vidutinė OGK trukmė per pradinį įvertinimą (N=21) buvo 11,90 val. per savaitę. Po gydymo ši trukmė sumažėjo 1,39 val. per savaitę 3 mėnesių (N = 19) ir 4,82 val. per savaitę 12 mėnesių (N = 6).

Eladokageno eksuparoveko poveikio AADC trūkumo autonominiams simptomams mastas nebuvo sistemiškai įvertintas.

Išimtinės sąlygos

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šio vaistinio preparato nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nebuvo atlikta jokių farmakokinetinių eladokageno eksuparoveko tyrimų. Eladokagenas eksuparovekas yra infuzuojamas tiesiogiai į smegenis ir nėra įrodymų, kad išplistų už CNS ribų.

Pasiskirstymas

AAV2-hAADC viruso vektoriaus biologinis pasiskirstymas tiriamųjų kraujyje ir šlapime buvo išmatuotas naudojant patvirtintą tikrąją kiekybinę polimerazės grandininės reakcijos analizę. Vienam tiriamajam, gydytam eladokagenu eksuparoveku, 6 mėnesių buvo nustatyta labai maža koncentracija šlapime, žymiai mažesnė už gydomąją koncentraciją.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nebuvo atlikta tyrimų su gyvūnais, siekiant įvertinti eladokageno eksuparvoveko poveikį kancerogenezei, mutagenezei ar vaisingumo sumažinimui. Tyrimuose su gyvūnais toksinio poveikio patinų arba patelių reprodukciniams organams nepastebėta.

Iki 6 mėnesių laikotarpiu po abipusės infuzijos į kiautą 21 kartą didesnėmis dozėmis, nei terapinė dozė žmogui (pagal smegenų masės (g) vgt vienetai), toksinio poveikio žiurkėms nenustatyta.

Tyrimai su žiurkėmis neparodė virusų išsiskyrimo kraujyje arba jokiuose sisteminiuose audiniuose už CNS skyriaus ribų, išskyrus CSS 7 dieną, kuomet 6 mėnesių toksikologijos tyrime jis buvo teigiamas (kopijų/μg DNR). Ištyrus vėlesniais laiko momentais (30, 90 ir 180 dieną) visi mėginiai buvo neigiami.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kalio chloridas
Natrio chloridas
Kalio-divandenilio fosfatas
Dinatrio fosfatas
Poloksameras 188
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas užšaldytas flakonas

5 metai

Po atšildymo ir atidarymo

Atšildžius, vaistinio preparato pakartotinai užšaldyti negalima.

Užpildytą švirkštą, aseptinėmis sąlygomis paruoštą perkelti į operacijos vietą, reikia panaudoti nedelsiant; jeigu švirkštas nepanaudojamas nedelsiant, jį galima laikyti kambario temperatūroje (žemiau 25 °C) ir panaudoti per 6 valandas nuo vaistinio preparato atšildymo.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti užšaldytą ≤ -65 °C temperatūroje.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje.

Atšildyto ir atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo borosilikato stiklo flakonas su silikoniniu chlorobutilo kamščiu su aliuminio / plastiko dangteliu.

Pakuotės dydis – vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Kiekvienas flakonas skirtas vienkartiniam naudojimui. Šį vaistinį preparatą galima leisti tik naudojant „SmartFlow“ skilvelių kaniulę.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Šiame vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuoto viruso. Ruošiant, vartojant ir tvarkant eladokageno eksuparoveko atliekas ir medžiagas, kurios lietsi su tirpalu (kietosios ir skystosios atliekos) reikia dėvėti asmenines apsaugos priemones (įskaitant chalata, apsauginius akinius, kaukę ir pirštines).

Atitirpinimas lignoninės vaistinėje

- Upstaza pristatomas į vaistinę užšaldytas ir iki paruošimo naudoti jį būtina laikyti išorinėje dėžutėje $\leq -65^{\circ}\text{C}$ temperatūroje.
- Su Upstaza reikia elgtis aseptiškai ir steriliomis sąlygomis.
- Leiskite užšaldytam Upstaza flakonui vertikaliai atitirpti kambario temperatūroje, kol turinys visiškai atšils. Atsargiai apverskite flakoną maždaug 3 kartus, NEKRATYKITE.
- Išmaišę patikrinkite Upstazą. Pastebėję dalelių, drumstumo arba spalvos pokyčių, vaistinio preparato nenaudokite.

Paruošimas prieš vartojimą

- Perkelkite flakoną, švirkštą, adatą, švirkšto dangtelį, sterilius maišelius arba sterilias įvyniojimo priemones, atitinkančias lignoninės procedūrą, skirtą pripildytam švirkštui perkelti ir naudoti suplanuotoje operacinėje, ir paženklinę etiketę įdėkite į biologinės saugos spintelę (BSS). Mūvėkite sterilias pirštines ir naudokite kitas asmenines apsaugos priemones (įskaitant chalata, apsauginius akinius ir kaukę), kaip įprasta BSS darbo procedūroje.
- Atidarykite 1 ml arba 5 ml švirkštą (1 ml arba 5 ml polipropileno švirkštas su luerio jungtimi, elastomeriniu stūmokliu be latekso, suteptu medicininiu silikono aliejumi) ir paženklinkite jį kaip vaistiniu preparatu užpildytą švirkštą pagal farmacijos procedūrą ir vietos taisykles.
- Prie švirkšto pritvirtinkite 18 arba 19 dydžio adatą (18 arba 19 dydžio, 1,5 colio, nerūdijančiojo plieno, 5 μm filtro adatos).
- Įtraukite visą Upstaza flakono turinį į švirkštą. Apverskite flakoną bei švirkštą ir ištraukite dalimis arba pakreipę adatą, kiek reikia, kad visas vaistinis preparatas būtų ištrauktas.
- Įtraukite į švirkštą orą, kad vaistinio preparato neb liktų adatoje. Atsargiai ištraukite adatą iš 1 ml arba 5 ml švirkšto, pripildyto Upstaza. Išstumkite orą iš švirkšto, kol neb liks oro burbuliukų, tada uždenkite švirkšto gaubteliu.
- Suvyniokite švirkštą į vieną sterilų plastikinį maišelį (arba į kelis maišelius pagal standartinę lignoninės procedūrą) ir įdėkite į tinkamą antrinę talpyklą (pvz., kietą plastikinį aušintuvą), skirtą pateikti į operacinę kambario temperatūroje. Švirkštą reikia pradėti naudoti (t. y., prijungti švirkštą prie švirkšto pompos ir pradėti pildyti kaniulę) per 6 valandas nuo vaistinio preparato atšildymo.

Vartojimas operacinėje

- Sandariai prijunkite švirkštą su Upstaza prie „SmartFlow“ skilvelio kaniulės.
- Įdėkite Upstazą švirkštą į švirkšto infuzijos pompą, suderinamą su 1 ml arba 5 ml švirkštu. Pumpuokite Upstazą su infuzine pompa 0,003 ml/min. sparta, kol iš adatos galo pamatysite pirmąjį Upstaza lašą. Sustokite ir palaukite, kol bus pasiruošta infuzijai.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant šio vaistinio preparato atliekas arba įvykus atsitiktiniam kontaktui su juo

- Reikia vengti atsitiktinio eladokageno eksuparvoveko poveikio, įskaitant sąlytį su oda, akimis ir gleivinėmis.
- Patekus ant odos, paveiktą sritį reikia mažiausiai 5 minutes kruopščiai plauti muilu ir vandeniu. Patekus į akis, paveiktą sritį reikia bent 5 minutes kruopščiai praplauti vandeniu.
- Sužeidimo adata atveju paveiktą sritį reikia kruopščiai nuplauti muilu bei vandeniu ir (arba) dezinfekavimo priemone.
- Nesuvertotą eladokageno eksuparvoveko kiekį arba atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų dėl farmacijos atliekų. Galimo medžiagos išsipylimo vieta turi būti suvalyta absorbuojančia marle ir dezinfekuota baliklio tirpalu, o paskui – spiritu suvilgytais tamponais.
- Laikoma, kad po vaistinio preparato suleidimo, jo pasišalinimo rizika yra maža. Rekomenduojama, kad slaugytojams ir pacientų šeimoms būtų patariama laikytis tinkamų atsargumo priemonių, taikomų paciento kūno skysčiams ir atliekoms, 14 dienų po eladokageno eksuparvoveko suvartojimo (žr. 4.4 skyrių).

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1653/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2022 m. liepos 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ
IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINIS UŽDUOTIS REGISTRACIJOS
IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

MassBiologics South Coast
1240 Innovation Way
Fall River
MA 02720
JAV

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijos išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš Upstaza platinimą kiekvienoje valstybėje narėje registruotojas turi suderinti su nacionaline kompetentinga institucija mokomosios medžiagos (t. y. chirurginių gairių ir farmacijos žinyno) turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Registruotojas turi užtikrinti, kad Upstaza būtų išplatintas į tam tikrus vaistinio preparato vartojimą vykdančius gydymo centrus, kur kvalifikuoti darbuotojai bus supažindinti su mokomąja medžiaga, įskaitant Upstaza chirurgines gaires ir Farmacijos žinyną.

Gydymo centrai bus atrinkti pagal šiuos kriterijus:

- yra neurochirurgas, turintis stereotaksinių neurochirurginių operacijų patirties ir gebantis suleisti Upstaza, arba bendradarbiaujama su tokiu neurochirurgu;
- yra klinikinė vaistinė, galinti tvarkyti ir ruošti genų terapijos preparatus adeno-susijusio viruso vektoriaus pagrindu;
- gydymo centro vaistinėje esama ypač žemos temperatūros šaldiklių ($\leq -65^{\circ}\text{C}$), kuriuose galima laikyti vaistus.

Taip pat reikia surengti mokymus ir pateikti nurodymus, kaip saugiai tvarkyti ir išmesti paveiktas medžiagas 14 dienų po preparato suleidimo, taip pat informaciją apie kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystės transplantacijai uždraudimą po Upstaza vartojimo.

Kvalifikuoti darbuotojai (t. y. neurologai, neurochirurgijos specialistai ir vaistininkai) gydymo centruose turi gauti mokomąją medžiagą, įskaitant:

- patvirtintą preparato charakteristikų santrauką;
- chirurginius mokymus, skirtus Upstaza suleidimui, įskaitant supažindinimą su reikalinga įranga, medžiagomis ir procedūromis, reikalingomis Upstaza stereotaksiniam suleidimui atlikti; Upstaza chirurginės gairės skirtos užtikrinti tinkamą preparato naudojimą, kad būtų kuo mažesnė su vartojimo procedūra susijusi rizika, įskaitant galvos ir nugaros smegenų skysčio nutekėjimą;
- farmacinius mokymus, įskaitant informaciją apie preparato Upstaza gavimą, laikymą, išdavimą, paruošimą, grąžinimą ir (arba) sunaikinimą bei apskaitą.

Prieš planuojant procedūrą „PTC Therapeutics“ atstovas kartu su neurochirurgu ir vaistinės vadovu perskaitys Upstaza chirurgines gaires.

Pacientams ir jų globėjams turi būti pateikta ši medžiaga:

- paciento informacinis (pakuotės) lapelis, kuris taip pat turi būti alternatyvių formatų (įskaitant didelį šriftą ir garso failą);
- paciento išpėjamoji kortelė, skirta:
 - pabrėžti atsargumo priemones, kad sumažėtų pasišalinimo rizika;
 - pabrėžti tolesnio stebėjimo vizitų ir pranešimo paciento gydytojui apie šalutinį poveikį svarbą;
 - informuoti sveikatos priežiūros specialistus, kad pacientui taikyta genų terapija ir kad svarbu pranešti apie nepageidaujamus reiškinius;
 - pateikti kontaktinę informaciją dėl pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 str. 8 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašas	Terminas
Tyrimas AADC-1602 (klinikinių tyrimų tolesnis stebėjimas) Siekdamas toliau charakterizuoti Upstaza ilgalaikį veiksmingumą ir saugumą pacientams, kuriems nustatytas aromatinės L amino rūgšties dekarboksilazės (AADC) trūkumas ir sunkus fenotipas, registruotojas turi pateikti tyrimo AADC-1602, kuris yra 10 metų tolesnis stebėjimas, skirtas pacientų populiacijai, dalyvavusiai klinikiniuose tyrimuose AADC-CU/1601, AADC-010 ir AADC-011, rezultatus.	Kasmetinis pateikimas per kiekvieną kasmetinį atnaujinimą Galutinė ataskaita: 2032 m. gruodžio mėn..
Tyrimas PTC-AADC-MA-406 (registru pagrįstas tyrimas) Siekdamas toliau charakterizuoti Upstaza ilgalaikį veiksmingumą ir saugumą pacientams, kuriems nustatytas aromatinės L amino rūgšties dekarboksilazės (AADC) trūkumas ir sunkus fenotipas, registruotojas turi pateikti Tyrimo PTC-AADC-MA-406, kuris yra stebimasis daugiacentris ir tęstinis tyrimas su pacientais, visame pasaulyje gydytais komerciniu preparatu, grindžiamas iš registro gautais duomenimis, rezultatus.	Kasmetinis pateikimas per kiekvieną kasmetinį atnaujinimą

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vektorinių genomų (vg) / 0,5 ml infuzinis tirpalas
eladokagenas eksuparvovekas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 0,5 ml tirpalo yra $2,8 \times 10^{11}$ eladokageno eksuparvoveko vektorinių genomų

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: kalio chloridas, natrio chloridas, kalio-divandenilio fosfatas, dinatrio fosfatas, poloksameras 188, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartinis suvartojimas dvipuse intraputamineline infuzija kiekvieno kiaučio dviejose vietose.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į smegenų kiaučią.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik vienkartiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti užšaldytą ≤ -65 °C temperatūroje.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje.
Po atšildymo sunaudokite flakoną per 6 valandas. Neužšaldyti pakartotinai.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą išmeskite.

Šiame vaiste yra genetiškai modifikuoto viruso.

Nesuvartotą vaistą reikia išmesti laikantis vietinių gairių dėl farmacijos atliekų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

PTC Therapeutics International Limited

70 Sir John Rogerson's Quay

Dublin 2

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1653/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vg / 0,5 ml infuzinis tirpalas
eladokagenas eksuparvovekas
Leisti į smegenų kiautą

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vektorinių genomų (vg) / 0,5 ml infuzinis tirpalas eladokagenas eksuparvovekas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums arba Jūsų vaikui pasireiškiančią šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš šį vaistą skiriant Jums arba Jūsų vaikui, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į savo vaiko gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Upstaza ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums arba Jūsų vaikui vartojant Upstazą
3. Kaip Jums arba Jūsų vaikui bus skiriamas Upstaza
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Upstazą
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Upstaza ir kam jis vartojamas

Kas yra Upstaza

Upstaza yra genų terapijos vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos eladokageno eksuparvoveko.

Kam skirtas Upstaza

Upstaza vartojama 18 mėnesių ir vyresniems pacientams gydyti, esant baltymo, vadinamo aromatine L-aminorūgšties dekarboksilaze (angl. *AADC*), trūkumui. Šis baltymas yra būtinas gaminant tam tikras medžiagas, kurios būtinos tinkamam organizmo nervų sistemos veikimui.

AADC trūkumas yra paveldima būklė, kurią sukelia mutacija (pakitimas) gene, kontroliuojančiame *AADC* gamybą (dar vadinamame *dopa dekarboksilaze* arba *DDC* genu). Būklė neleidžia vystytis vaiko nervų sistemai, o tai reiškia, kad vaikystėje netinkamai vystosi dauguma organizmo funkcijų, įskaitant judėjimą, valgymą, kvėpavimą, kalbą ir protinius gebėjimus.

Kaip veikia Upstaza

Upstaza veikioji medžiaga eladokagenas eksuparvovekas yra tam tikras virusas, vadinamas adeno-susijusiu virusu, kuris buvo modifikuotas taip, kad jame būtų tinkamai veikiančio *DDC* geno kopija. Upstaza vartojamas infuzija (lašinama) į smegenų sritį, vadinamą kiautu, kuriame gaminama *AADC*. Adeno-susijęs virusas padeda *DDC* genui patekti į smegenų ląsteles. Tokiu būdu Upstaza suteikia galimybę ląstelėms gaminti *AADC*, tad organizmas gali gaminti medžiagas, kurių reikia nervų sistemai.

Genui pernešti naudojamas adeno-susijęs virusas žmonėms nesukelia ligų.

2. Kas žinotina prieš Jums arba Jūsų vaikui vartojant Upstazą

Jums arba Jūsų vaikui Upstaza nebus skirtas:

- jeigu Jūsų vaikui yra alergija eladokageniui eksuparvovekui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

- Lengvi arba vidutinio sunkumo nekontroliuojami trūkčiojantys judesiai (dar vadinami diskinezija) arba miego sutrikimai (nemiga) gali atsirasti arba pablogėti praėjus 1 mėnesiui po gydymo Upstaza ir trukti keletą mėnesių po gydymo. vaiko gydytojas nuspręs, ar Jums arba Jūsų vaikui reikia gydyti šį poveikį.
- Gydytojas stebės, ar Jums arba Jūsų vaikui nepasireiškia gydymo Upstaza komplikacijų, pvz., aplink smegenis esančio skysčio nutekėjimas, meningitas arba encefalitas.
- Kelias dienas po operacijos gydytojas stebės Jus arba Jūsų vaiką, ar neatsiranda kokių nors komplikacijų, susijusių su operacija, liga ir bendrąja nejautra. Tuo laikotarpiu kai kurie ligos simptomai gali sustiprėti.
- Kai kurie saviti AADC trūkumo simptomai po gydymo gali išlikti; tokių simptomų pavyzdžiai gali būti poveikis nuotaikai, prakaitavimas ir kūno temperatūra.
- Po gydymo kai kurie vaistai gali patekti į Jūsų arba Jūsų vaiko kūno skysčius (pvz., ašaras, kraują, nosies išskyras ir nugaros smegenų skystį); tai vadinama „pasišalinimu“. Jus arba Jūsų vaikas ir jo globėjas (ypač nėščioji, žindyvė arba asmuo su silpninta imunine sistema) turi mūvėti pirštines, o prieš išmesdami visus panaudotus tvarščius bei kitas atliekas, ant kurių pateko ašarų ir nosies išskyrų, sudėti juos į sandarius maišelius. Šių atsargumo priemonių reikia laikytis 14 dienų.
- Po gydymo Upstaza Jūs arba Jūsų vaikas negali(te) duoti kraujo, organų, audinių ir ląstelių transplantacijai. Taip yra todėl, kad Upstaza yra genų terapijos preparatas.

Vaikams ir paaugliams

Upstaza **netirta** su jaunesniais kaip 18 mėnesių vaikais. Patirties su vyresniais kaip 12 metų pacientais turima nedaug.

Kiti vaistai ir Upstaza

Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas vartoja(te) arba neseniai vartojo(te) kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Jūsų gydytojas patikslins ar Jūs arba Jūsų vaikas gali(te) būti įprastai skiepijamas(-a) ir ar reikia pakoreguoti tvarkaraštį.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Šio vaisto poveikis nėštumui ir negimusiam kūdikiui nežinomas.

Upstaza nebuvo tirtas su žindyvėmis.

Nėra informacijos apie Upstazą poveikį vyrų arba moterų vaisingumui.

Upstaza sudėtyje yra natrio ir kalio

Šio vaisto vienoje dozėje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Šio vaisto vienoje dozėje yra mažiau nei 1 mmol (39 mg) kalio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip Jūs arba Jūsų vaikas vartos(ite) Upstazą

- Upstazą Jums arba Jūsų vaikui bus suleista operacinėje; tai atliks neurochirurgai, turintys smegenų operacijų patirties.

- Upstaza skiriama taikant nejautrą. Neurochirurgas pasikalbės su Jumis apie nejautrą ir jos būdus.
- Prieš suleidamas Upstaza neurochirurgas Jūsų arba Jūsų vaiko kaukolėje padarys dvi mažas skylutes, po vieną kiekvienoje pusėje.
- Tada per šias angas Upstaza bus suleista į keturias Jūsų arba Jūsų vaiko smegenų vietas, į sritį, kuri vadinama kiautu.
- Po infuzijos abi angos bus užvertos ir Jums arba Jūsų vaikui bus atliktas smegenų skenavimas.
- Jums arba Jūsų vaikui reikės kelias dienas pabūti ligoninėje arba šalia jos, kad jo neurochirurgas stebėtų sveikimą ir tikrintų dėl bet kokio galimo operacijos arba anestezijos šalutinio poveikio.
- Gydytojas ligoninėje du kartus (praėjus maždaug 1 savaitei po operacijos, o vėliau – praėjus 3 savaitėms po operacijos) apžiūrės Jus arba Jūsų vaiką, kad galėtų toliau stebėti pasveikimą ir patikrinti bet koki operacijos ir gydymo šalutinį poveikį.

Ką daryti Jums arba Jūsų vaikui pavartojus per didelę Upstaza dozę?

Kadangi ši vaistą Jums arba Jūsų vaikui skiria gydytojas, mažai tikėtina, kad Jums arba Jūsų vaikui bus suleista per daug vaisto. Jeigu taip nutiktų, Jūsų gydytojas pagal poreikį gydys simptomus.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas Upstaza šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- nemiga (sunkumas užmigti);
- diskinezija (nekontroliuojami trūkčiojantys judesiai).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- mitybos sunkumai;
- irzlumas;
- padidėjusi seilių gamyba.

Atliekant Upstaza suleidimo operaciją, gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (mažakraujystė);
- smegenis supančio skysčio (vadinamo galvos ir nugaros smegenų skysčiu) nutekėjimas (galimi simptomai yra galvos skausmas, pykinimas ir vėmimas, kaklo skausmas arba sustingimas, klausos pokytis, disbalanso pojūtis, svaigulys arba svaigimas).

Toliau nurodytas šalutinis poveikis gali pasireikšti 2 savaitių laikotarpiu po Upstaza vartojimo operacijos dėl anestezijos arba operacijos padarinių.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- plaučių uždegimas;
- mažas kalio kiekis kraujyje;
- dirglumas;
- hipotenzija (žemas kraujospūdis);
- kraujavimas iš virškinimo trakto, viduriavimas;
- pragulos;
- karščiavimas;
- nenormalūs kvėpavimo garsai.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- gastroenteritas (skrandžio ir žarnų uždegimas);
- diskinezija (nekontroliuojami trūkčiojantys judesiai);
- cianozė (melsvas odos atspalvis dėl deguonies trūkumo kraujyje);
- hipovoleminis šokas (didelis kraujo ar kūno skysčių netekimas);
- kvėpavimo nepakankamumas;
- burnos opos;
- sauskelių išbėrimas, išbėrimas;
- hipotermija (žema kūno temperatūra);
- dantų pašalinimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Upstaza

Toliau pateikta informacija skirta tik gydytojams.

Upstaza bus laikomas ligoninėje. Jis turi būti laikomas ir transportuojamas užšaldytas $\leq -65^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Jis atitirpinamas prieš vartojimą, o atitirpdytas turi būti suvartotas per 6 valandas. Jo negalima užšaldyti pakartotinai.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija**Upstaza sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra eladokagenas eksuparvovekas. Kiekviename 0,5 ml tirpalo yra $2,8 \times 10^{11}$ vektorinių genomų eladokageno eksuparvoveko.

Pagalbinės medžiagos yra kalio chloridas, natrio chloridas, kalio-divandenilio fosfatas, dinatrio fosfatas, poloksameras 188, injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Upstaza sudėtyje yra natrio ir kalio“).

Upstaza išvaizda ir kiekis pakuotėje

Upstaza yra skaidrus arba šiek tiek matinis, bespalvis arba silpnai baltas infuzinis tirpalas, tiekiamas permatomame stikliniame flakone.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma.
Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Upstaza ruošimo, vartojimo ir priemonių, kurių reikia imtis dėl atsitiktinio jo poveikio ir jo atliekų tvarkymo nurodymai.

Kiekvienas flakonas skirtas vienkartiniam vartojimui. Šį vaistinį preparatą galima leisti tik naudojant „SmartFlow“ skilvelio kaniulę.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Šiame vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuoto viruso. Ruošiant, vartojant ir tvarkant eladokageno eksuparvoveko atliekas ir medžiagas, kurios lietsi su tirpalu (kietosios ir skystosios atliekos) reikia dėvėti asmenines apsaugos priemones (įskaitant chalata, apsauginius akinius, kaukę ir pirštines).

Atitirpinimas lignoninės vaistinėje

- Upstaza pristatomas į vaistinę užšaldytas ir iki paruošimo vartoji jį būtina laikyti išorinėje dėžutėje $\leq -65^{\circ}\text{C}$ temperatūroje.
- Su Upstaza reikia elgtis aseptiškai ir steriliomis sąlygomis.
- Leiskite užšaldytam Upstaza flakonui vertikaliai atitirpti kambario temperatūroje, kol turinys visiškai atšils. Atsargiai apverskite flakoną maždaug 3 kartus; NEKRATYKITE.
- Išmaišę patikrinkite Upstaza. Pastebėję dalelių, drumstumo arba spalvos pokyčių, vaistinio preparato nevartokite.

Paruošimas prieš vartojimą

- Perkelkite flakoną, švirkštą, adatą, švirkšto dangtelį, sterilius maišelius arba sterilias įvyniojimo priemones, atitinkančias lignoninės procedūrą, skirtą pripildytam švirkštui perkelti ir naudoti suplanuotoje operacinėje, ir paženklinę etikete įdėkite į biologinės saugos spintelę (BSS). Mūvėkite sterilias pirštines ir naudokite kitas asmenines apsaugos priemones (įskaitant chalata, apsauginius akinius ir kaukę), kaip įprasta BSS darbo procedūroje.
- Atidarykite 1 ml arba 5 ml švirkštą (1 ml arba 5 ml, polipropileno švirkštas su luerio jungtimi, elastomeriniu stūmokliu be latekso, suteptu medicininiu silikono aliejumi) ir paženklinkite jį kaip preparatu užpildytą švirkštą pagal farmacijos procedūrą ir vietos taisykles.

- Prie švirkšto pritvirtinkite 18 arba 19 dydžio adatą (18 arba 19 dydžio, 1,5 colio, nerūdijančiojo plieno, 5 µm filtro adatos).
- Įtraukite visą Upstaza flakono turinį į švirkštą. Apverskite flakoną bei švirkštą ir ištraukite dalimis arba pakreipę adatą, kiek reikia, kad visas vaistinis preparatas būtų ištrauktas.
- Įtraukite į švirkštą oro, kad vaistinio preparato nebeliktų adatoje. Atsargiai ištraukite adatą iš 1 ml arba 5 ml švirkšto, pripildyto Upstaza. Išstumkite orą iš švirkšto, kol nebeliks oro burbuliukų, tada uždenkite švirkšto gaubteliu.
- Suvyniokite švirkštą į vieną sterilų plastikinį maišelį (arba į kelis maišelius pagal standartinę ligoninės procedūrą) ir įdėkite į tinkamą antrinę talpyklą (pvz., kietą plastikinį aušintuvą), skirtą pateikti į operacinę kambario temperatūroje. Švirkštą reikia pradėti naudoti (t. y., prijungti švirkštą prie švirkšto pompos ir pradėti pildyti kaniulę) per 6 valandas nuo vaistinio preparato atšildymo.

Vartojimas operacinėje

- Sandariai prijunkite švirkštą su Upstaza prie „SmartFlow“ skilvelio kaniulės.
- Įdėkite Upstaza švirkštą į švirkšto infuzijos pompą, suderinamą su 1 ml arba 5 ml švirkštu. Pumpuokite Upstaza su infuzine pompa 0,003 ml/min. sparta, kol iš adatos galo pamatysite pirmąjį Upstaza lašą. Sustokite ir palaukite, kol bus pasiruošta infuzijai.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant šio vaistinio preparato atliekas arba įvykus atsitiktiniam kontaktui su juo

- Reikia vengti atsitiktinio eladokageno eksuparvoveko poveikio, įskaitant sąlytį su oda, akimis ir gleivinėmis.
- Patekus ant odos, paveiktą sritį reikia mažiausiai 5 minutes kruopščiai plauti muilu ir vandeniui. Patekus į akis, paveiktą sritį reikia bent 5 minutes kruopščiai praplauti vandeniui.
- Sužeidimo adata atveju paveiktą sritį reikia kruopščiai nuplauti muilu bei vandeniui ir (arba) dezinfekavimo priemone.
- Nesuvartotą eladokageno eksuparvoveko kiekį arba atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų dėl farmacijos atliekų. Galimo medžiagos išsipylimo vieta turi būti suvalyta absorbuojančia marle ir dezinfekuota baliklio tirpalu, o paskui – spiritu suvilgytais tamponais.
- Laikoma, kad po vaistinio preparato suleidimo, jo pasišalinimo rizika yra maža. Rekomenduojama, kad slaugytojams ir pacientų šeimoms būtų patariama laikytis tinkamų atsargumo priemonių, taikomų paciento kūno skysčiams ir atliekoms, 14 dienų po eladokageno eksuparvoveko suvartojimo (žr. PCS 4.4 skyrių).

Dozavimas

Gydymas turi būti atliekamas centre, kurio specializacija – stereotaksinė neurochirurgija; tai turi atlikti kvalifikuotas neurochirurgas kontroliuojamomis steriliomis sąlygomis.

Pacientams bus skiriama bendra $1,8 \times 10^{11}$ vg dozė, atliekant keturias 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) infuzijas (po dvi į vieną smegenų kiautą).

Dozavimas yra vienodas visai populiacijai, kuriai taikoma indikacija.

Vartojimo metodas

Leisti į smegenų kiautą.

Dėl Upstaza suvartojimo po operacijos gali atsirasti stuburo smegenų skysčio nutekėjimas. Upstaza gydytus pacientus po pavartojimo reikia atidžiai stebėti.

Neurochirurginis vartojimas

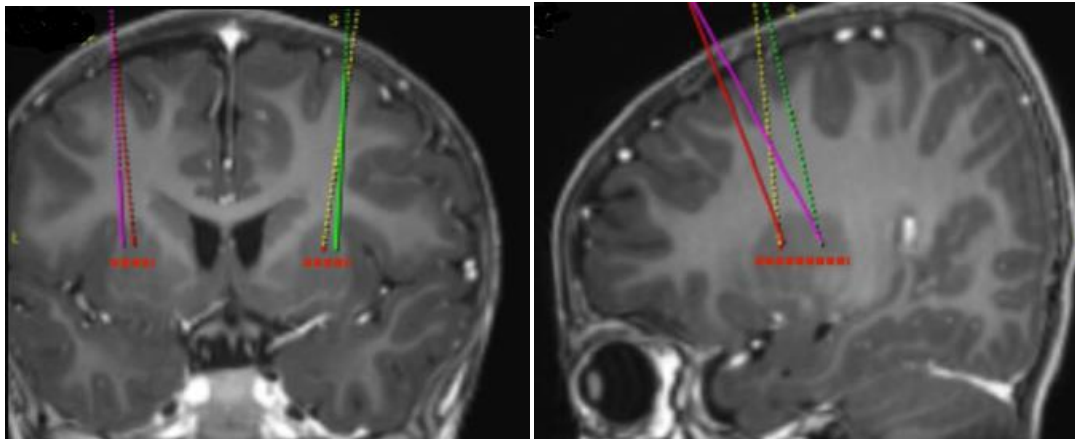
Upstaza yra vienkartinio naudojimo flakonas, suleidžiamas abipuse intraputaminaline infuzija per vieną chirurginę procedūrą dviejose vietose kiekviename smegenų kiaute. Keturios atskiros vienodo

tūrio infuzijos atliekamos į dešinę priekinę kiauto dalį, dešinę užpakalinę kiauto dalį, kairiąją priekinę kiauto dalį ir kairiąją užpakalinę kiauto dalį.

Upstaza vartokite kaip toliau nurodyta.

- Tikslinės infuzijos vietos apibrėžtos pagal standartinę stereotaksinę neurochirurgijos praktiką. Upstaza skiriama abipusės infuzijos būdu (2 infuzijos viename kiaute), naudojant intrakranijinę kaniulę. Kiekvienos trajektorijos galutiniai 4 taikiniai turi būti apibrėžiami kaip 2 mm dorsalinė kryptimi (aukščiau) nuo priekinio ir galinio tikslinių taškų vidurinėje horizontaliojoje plokštumoje (1 pav.).

1 paveikslas. Keturi tiksliniai taškai infuzijos vietose



- Užbaigus stereotaksinę registraciją, turi būti pažymėtas įvedimo į kaukolę taškas. Turi būti atlikta chirurginė prieiga per kaukolės kaulą ir kietąjį smegenų dangalą.
- Infuzijos kaniulė stereotaksiniais įrankiais, remiantis suplanuotomis trajektorijomis, įvedama į paskirties vietą kiaute. Pažymėtina, kad infuzijos kaniulė yra įvedama ir infuzija atliekama su kiekviena kiauto dalimi atskirai.
- Upstaza infuzuojama 0,003 ml/min. greičiu kiekviename iš dviejų tikslinių taškų kiekviename kiaute; į kiekvieną vietą suleidžiama 0,08 ml Upstaza, todėl skiriamos 4 infuzijos, kurių bendras tūris yra 0,320 ml (arba $1,8 \times 10^{11}$ vg).
- Pradedant nuo pirmosios tikslinės vietos, kaniulė įvedama per trepanacijos angą į kiautą, o tada lėtai ištraukiama, paskirstant 0,08 ml Upstaza per suplanuotą trajektoriją, kad būtų optimizuotas pasiskirstymas per kiautą.
- Po pirmosios infuzijos kaniulė ištraukiama ir vėl įvedama į kitą tikslinį tašką, kartojant tą pačią procedūrą kituose 3 tiksliniuose taškuose (kiekvieno kiauto priekyje ir gale).
- Po standartinių neurochirurginių procedūrų pacientui atliekamas pooperacinis smegenų vaizdinis tyrimas (magnetinio rezonanso tomografija [MRT] arba kompiuterinė tomografija [KT]), kad būtų įsitikinta, jog nėra komplikacijų (t. y. kraujavimo).
- Mažiausiai 48 valandas po procedūros pacientas turi likti netoli ligoninės, kurioje buvo atlikta procedūra. Po procedūros pacientas gali grįžti namo, atsižvelgdamas į gydančiojo gydytojo rekomendacijas. Priežiūrą po gydymo turi vykdyti nukreipiantysis neurochirurgas ir nukreipiantysis neurologas. Pacientas bus pirmą kartą patikrinimas praėjus 7 dienoms po operacijos, siekiant įsitikinti, kad neatsirado komplikacijų. Antrasis tolesnio stebėjimo vizitas turi įvykti po 2 savaičių (t. y. praėjus 3 savaitėms po operacijos), kad būtų stebimas pooperacinis atsigavimas ir nepageidaujamų reiškinių pasireiškimas.

- Pacientams bus pasiūlyta užsiregistruoti registre, kad būtų galima toliau įvertinti ilgalaikį gydymo saugumą ir veiksmingumą įprastomis klinikinėmis sąlygomis.