

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ genomów wektorowych (vg)/0,5 ml roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Eladokagen eksuparwówek jest produktem leczniczym terapii genowej, który powoduje ekspresję ludzkiego enzymu – dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (hAADC). Jest on niereplikującym się, rekombinowanym wektorem wirusowym związanym z adenowirusami serotypu 2 (AAV2), zawierający cDNA ludzkiego genu kodującego enzym DOPA-dekarboksylazy (DDC) pod kontrolą promotora genów natychmiastowych wczesnych cytomegalowirusa.

Eladokagen eksuparwówek jest wytwarzany w ludzkich embrionalnych komórkach nerki za pomocą technologii rekombinacji DNA.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każda fiolka zawiera pojedynczą dawkę $2,8 \times 10^{11}$ vg eladokagenu eksuparwóweku w 0,5 ml roztworu. Każdy ml roztworu zawiera $5,6 \times 10^{11}$ vg eladokagenu eksuparwóweku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Po rozmrożeniu roztwór do infuzji jest przezroczystym lub lekko nieprzezroczystym, bezbarwnym lub białym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Upstaza jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku 18 miesięcy i starszych z klinicznie, molekularnie i genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) z ciężkim fenotypem (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być prowadzone w ośrodku specjalizującym się w neurochirurgii stereotaktycznej, przez wykwalifikowanego neurochirurga w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

Dawkowanie

Pacjenci otrzymają całkowitą dawkę $1,8 \times 10^{11}$ vg w postaci czterech infuzji po 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (po dwie na skorupę).

Dawkowanie jest takie samo dla całej populacji objętej wskazaniem.

Specjalne populacje

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności eladokagenu eksuparwoweku u dzieci w wieku poniżej 18 miesięcy. Dane nie są dostępne.

Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów w wieku 12 lat i starszych jest ograniczone. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności eladokagenu eksuparwoweku u tych pacjentów. Obecnie dostępne dane opisano w punkcie 5.1. Nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności eladokagenu eksuparwoweku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek.

Immunogenność

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u pacjentów, u których poziom przeciwciał przeciwko AAV2 przed leczeniem wynosił $> 1:50$ (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie do skorupy mózgu.

Przygotowanie

Upstaza jest jałowym roztworem do infuzji, który wymaga rozmrożenia i przygotowania przez aptekę szpitalną przed podaniem.

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania, podawania, środków, jakie należy zastosować w razie przypadkowego narażenia, oraz utylizacji produktu leczniczego Upstaza, patrz punkt 6.6.

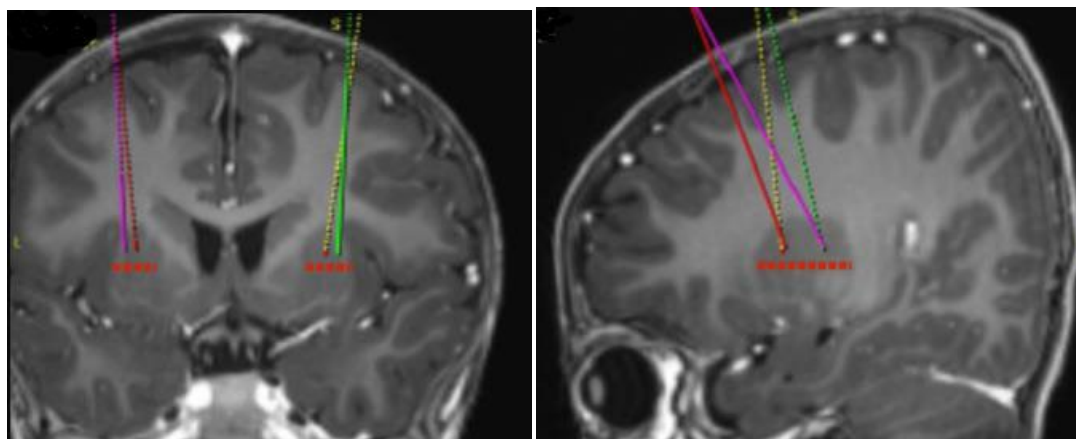
Podanie neurochirurgiczne

Produkt Upstaza jest w fiolce do jednorazowego użycia przeznaczony do podania za pomocą obustronnej infuzji do skorupy mózgu podczas jednej sesji chirurgicznej w dwóch miejscach na skorupę. Cztery oddzielne infuzje o jednakowych objętościach są wykonywane do prawej przedniej części skorupy mózgu, prawej tylnej części skorupy mózgu, lewej przedniej części skorupy mózgu i lewej tylnej części skorupy mózgu.

Instrukcje dotyczące przygotowania infuzji pakietu chirurgicznego produktu Upstaza podano w punkcie 6.6.

Docelowe miejsca infuzji są określone zgodnie ze standardową praktyką stosowaną w neurochirurgii stereotaktycznej. Produkt leczniczy Upstaza jest podawany w postaci obustronnej infuzji (po 2 infuzje na skorupę) poprzez kaniulę, która jest umieszczana wewnątrz czaszki. Końcowe 4 punkty docelowe dla każdej trajektorii kaniuli powinny być definiowane jako 2 mm grzbietowo do (powyżej) przedniego i tylnego punktu docelowego w środkowej płaszczyźnie poziomej (Rycina 1).

Rycina 1 Cztery punkty docelowe dla miejsc infuzji



- Po zakończeniu rejestracji stereotaktycznej należy oznaczyć punkt wejścia do czaszki. Należy wykonać chirurgiczny dostęp przez kość czaszki i oponę twardą.
- Kaniulę infuzyjną umieszcza się w punkcie oznaczenia w skorupie mózgu przy użyciu narzędzi stereotaktycznych na podstawie zaplanowanych trajektorii. Należy pamiętać, że kaniula infuzyjna jest umieszczana i infuzja jest wykonywana oddzielnie dla każdej skorupy.
- Produkt leczniczy Upstaza jest podawany z szybkością 0,003 ml/min w każdym z 2 punktów docelowych w każdej skorupie; w każdym miejscu skorupy podawane jest 0,08 ml produktu leczniczego Upstaza za pomocą infuzji, co daje 4 infuzje o łącznej objętości 0,320 ml (lub $1,8 \times 10^{11}$ vg).
- Począwszy od pierwszego miejsca docelowego, kaniula jest wprowadzana przez otwór do skorupy, a następnie powoli wycofywana, dystrybuując 0,08 ml produktu leczniczego Upstaza w planowanej trajektorii w celu optymalizacji dystrybucji w obrębie skorupy.
- Po pierwszej infuzji kaniula jest wycofywana, a następnie ponownie wprowadzana w kolejnym punkcie docelowym, a cała procedura jest powtarzana dla pozostałych 3 punktów docelowych (przednich i tylnych punktów każdej skorupy).
- Po standardowych procedurach związanych z zamknięciem dostępu neurochirurgicznego wykonuje się pooperacyjne obrazowanie mózgu (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego [MRI] lub tomografię komputerową [TK]) w celu upewnienia się, że nie wystąpiły żadne powikłania (tj. krwawienie).
- Pacjent musi przebywać w pobliżu szpitala, w którym przeprowadzono zabieg przez minimum 48 godzin po zabiegu. Po zabiegu pacjent może wrócić do domu, za wskazaniem lekarza prowadzącego. Opieka po leczeniu powinna być prowadzona przez neurochirurga i neurologa kierującego. Pacjent powinien odbyć pierwszą wizytę kontrolną 7 dni po zabiegu, aby upewnić się, że nie wystąpiły żadne powikłania. Druga wizyta kontrolna powinna odbyć się 2 tygodnie później (tj. 3 tygodnie po zabiegu chirurgicznym) w celu monitorowania rekonwalescencji po zabiegu chirurgicznym i wystąpienia zdarzeń niepożądanych.
- Pacjenci zostaną włączeni do rejestru w celu dalszej oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia w normalnych warunkach praktyki klinicznej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas przygotowania i infuzji produktu leczniczego Upstaza należy zawsze stosować odpowiednie techniki aseptyczne.

Monitorowanie

Pacjenci poddawani terapii genowej powinni być dokładnie monitorowani w okresie okołoperacyjnym pod kątem powikłań związanych z procedurą, powikłań związanych z chorobą podstawową oraz zagrożeń związanych ze znieczuleniem ogólnym. W wyniku zabiegu chirurgicznego lub znieczulenia u pacjentów może dojść do nasilenia objawów niedoboru AADC (patrz punkt 4.8).

Po leczeniu eladokagenem eksuparwowekiem mogą utrzymywać się objawy AADC ze strony układu autonomicznego i układu serotoninerгіcznego.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Immunogenność

Nie jest dostępne doświadczenie w stosowaniu eladokagenu eksuparwoweку u pacjentów ze stężeniem przeciwciał przeciwko AAV2 >1:50 przed leczeniem.

Wycieki płynu mózgowo-rdzeniowego

Wycieki płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) występują w przypadku rozdarcia lub otworu w oponach otaczających mózg lub rdzeń kręgowy, co umożliwia wyciekanie PMR. Produkt leczniczy Upstaza jest podawany w postaci obustronnej infuzji do skorupy mózgu poprzez otwory trepanacyjne, dlatego po zabiegu chirurgicznym może wystąpić wyciek PMR. Pacjenci poddawani leczeniu eladokagenem eksuparwowekiem powinni być uważnie monitorowani po podaniu pod kątem wycieków płynu mózgowo-rdzeniowego, zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenia mózgu.

Dyskineza

Pacjenci z niedoborem AADC mogą wykazywać zwiększoną wrażliwość na dopaminę z powodu występującego u nich przewlekłego niedoboru dopaminy. Dyskinezę zgłaszano u 26 z 30 pacjentów po leczeniu eladokagenem eksuparwowekiem (patrz punkt 4.8). Wystąpienie dyskinezy jest spowodowane wrażliwością na dopaminę i zazwyczaj rozpoczyna się 1 miesiąc po podaniu terapii genowej i stopniowo ustępuje w okresie kilku miesięcy. W przypadku dyskinezy zastosowano rutynową opiekę medyczną, taką jak leczenie przeciwdopaminergiczne (np. rysperydonem) (patrz punkt 5.1).

Ryzyko rozprzestrzenienia wirusa

Ryzyko rozprzestrzenienia uważa się za małe ze względu na bardzo ograniczoną dystrybucję eladokagenu eksuparwoweку (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności należy powiadomić pacjentów/opiekunów, aby w odpowiedni sposób obchodzili się z odpadami pochodzącymi z opatrunków i (lub) zawierającymi wydzieliny (łzy, krew, wydzielina z nosa i PMR), co może obejmować przechowywanie materiałów odpadowych w szczelnie zamkniętych workach przed ich usunięciem i noszenie rękawic ochronnych w trakcie zmiany opatrunku i usuwania odpadów. Te środki ostrożności należy stosować przez 14 dni po podaniu eladokagenu eksuparwoweку. Zaleca się, aby pacjenci/opiekunowie nosili rękawiczki podczas zmiany opatrunku i usuwania odpadów, zwłaszcza w przypadku ciąży, karmienia piersią lub niedoboru odporności u opiekunów.

Krwiodawstwo, dawstwo narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem Upstaza nie mogą być dawcami krwi, narządów, tkanek ani komórek przeznaczonych do przeszczepienia.

Zawartość sodu i potasu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od potasu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie oczekuje się interakcji ze względu na bardzo ograniczoną dystrybucję eladokagenu eksuparwoweku.

Szczepienia

Nie zgłoszono interakcji między szczepieniami ogólnymi a podawaniem terapii genowej. Lekarz powinien określić, czy konieczne jest dostosowanie harmonogramu szczepień pacjenta.

4.6 Wpływ na płodność, ciąża i laktację

Biorąc pod uwagę brak narażenia ogólnoustrojowego i nieistotną biodystrybucję w narządach układu rozrodczego ryzyko transmisji do linii germinalnej jest małe.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania eladokagenu eksuparwoweku u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań dotyczących reprodukcji zwierząt z użyciem eladokagenu eksuparwoweku (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy eladokagen eksuparwówek przenika do mleka ludzkiego. Eladokagen eksuparwówek nie wchłania się ogólnoustrojowo po podaniu do skorupy mózgu i nie przewiduje się wpływu na karmione piersią noworodki/niemowlęta.

Płodność

Nie ma danych klinicznych ani nieklinicznych dotyczących wpływu eladokagenu eksuparwoweku na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Informacje dotyczące bezpieczeństwa zaobserwowano w 3 badaniach klinicznych prowadzonych metodą otwartej próby, w których eladokagen eksuparwówek podawany był 30 pacjentom z niedoborem AADC w wieku od 19 miesięcy do 8,5 lat w momencie podawania leku. Mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej pacjentów wynosiła 59,3 miesięcy (minimum 11,8 miesiąca,

a maksymalnie 5,7 lat). Dwudziestu sześciu pacjentów leczonych w badaniach klinicznych wzięło udział w długoterminowym badaniu obserwacyjnym. Czas trwania obserwacji od momentu rozpoczęcia terapii genowej wynosił od 27,2 do 126,5 miesiąca (około 2 do 10,5 roku). Najczęstszym działaniem niepożądanym była dyskineza; zgłoszono ją u 26 (86,7%) pacjentów i występowała w okresie pierwszych 2 miesięcy po leczeniu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane podano w Tabeli 1. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane występujące u ≥ 2 pacjentów w 3 badaniach klinicznych prowadzonych metodą otwartej próby (n = 30)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zaburzenia karmienia
Zaburzenia psychiczne	Trudności w zasypianiu	Drażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Dyskineza	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nadmierne wydzielanie śliny

Tabela 2 Działania niepożądane związane z zabiegiem neurochirurgicznym, występujące u ≥ 2 pacjentów w 3 badaniach klinicznych prowadzonych metodą otwartej próby (n=30)

Kategoria działania niepożądanego	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość
Zaburzenia układu nerwowego	Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego ^a

^a Może obejmować przepuklinę oponową rzekomą

Tabela 3 Działania niepożądane związane ze znieczuleniem i pooperacyjne działania niepożądane, występujące u ≥ 2 pacjentów w ciągu ≤ 2 tygodni po podaniu, w 3 badaniach klinicznych prowadzonych metodą otwartej próby (n=30)

Kategoria działań niepożądanych	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc	Zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	
Zaburzenia psychiczne	Drażliwość	
Zaburzenia układu nerwowego		Dyskineza
Zaburzenia serca		Sinica
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze	Wstrząs hipowolemiczny
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Niewydolność oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego, biegunka	Owrzodzenie jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Odleżyny	Pieluszkowe zapalenie skóry, wysypka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Nieprawidłowe szmery oddechowe	Hipotermia
Procedury medyczne i chirurgiczne		Ekstrakcja zęba

Opis wybranych działań niepożądanych

Dyskineza

Zdarzenia dyskinezy zgłoszono u 26 (86,7%) uczestników (patrz punkt 4.4).

Spośród 37 zdarzeń dyskinezy, 35 zdarzenia miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, a 2 miały nasilenie ciężkie. Większość zdarzeń ustąpiła w ciągu około 2 miesięcy, a wszystkie ustąpiły w ciągu 7 miesięcy od wystąpienia objawów. Średni czas od otrzymania terapii genowej do wystąpienia dyskinezy wynosił 25 dni. Zdarzenia dyskinezy były leczone z zastosowaniem standardowej opieki medycznej, takiej jak leczenie przeciwdopaminergiczne.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki dyskinezy, których ustąpienie trwało dłużej niż 7 miesięcy.

Immunogenność

Pacjenci z mianem przeciwciał przeciwko AAV2 <1:1200 mogli brać udział w badaniach klinicznych. Jednak u wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali eladokagen eksuparwówek, miano przeciwciał przeciwko AAV2 wynosiło 1:50 lub mniej przed rozpoczęciem leczenia. Po leczeniu, większość uczestników (n = 20) uzyskało dodatni wynik badania przeciwciał przeciwko AAV2 co najmniej raz w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Ogólnie poziomy przeciwciał stabilizowały się lub zmniejszały się w miarę upływu czasu. Żadne z badań klinicznych nie obejmowało szczególnego programu obserwacji kontrolnej, mającego na celu stwierdzenie wystąpienia potencjalnych reakcji immunogennych, jednak obecność przeciwciał przeciwko AAV2 w badaniach klinicznych nie została zgłoszona jako związana ze zwiększeniem nasilenia, zwiększeniem liczby działań niepożądanych lub zmniejszeniem skuteczności.

Nie jest dostępne doświadczenie w stosowaniu eladokagenu eksuparwóweku u pacjentów, których miano przeciwciał przeciwko AAV2 przed leczeniem wynosiło > 1:50.

Nie zmierzono odpowiedzi immunologicznej przeciw produktowi transgenu ani komórkowej odpowiedzi immunologicznej.

Wycieki płynu mózgowo-rdzeniowego

U trzech pacjentów otrzymujących eladokagen eksuparwówek w badaniach klinicznych wystąpił wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego. Jeden pacjent zgłosił dwa oddzielne zdarzenia jako poważne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z zabiegiem chirurgicznym, podczas gdy wszystkie pozostałe zdarzenia nie były poważne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Ryzyko przedawkowania jest mało prawdopodobne ze względu na kontrolowane i neurochirurgiczne podanie. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego przedawkowania eladokagenu eksuparwóweku. W przypadku przedawkowania, według uznania lekarza prowadzącego, zaleca się leczenie objawowe i wspomagające. Zaleca się ścisłą obserwację kliniczną i monitorowanie parametrów laboratoryjnych (w tym morfologii krwi z rozmazem i kompleksowego panelu metabolicznego) w przypadku ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej. Instrukcje dotyczące przypadkowego narażenia, patrz punkt 6.6.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy; kod ATC: A16AB26

Mechanizm działania

Niedobór AADC to wrodzony błąd biosyntezy neuroprzekaźnika z dziedziczeniem autosomalnym recesywnym w genie dekarboksylazy dopa (*DDC*). Gen *DDC* koduje enzym AADC, który przekształca L-3,4-dihydroksyfenyloalaninę (L-DOPA) w dopaminę. Mutacje w genie *DDC* powodują zmniejszenie lub brak aktywności enzymu AADC, co powoduje zmniejszenie poziomu dopaminy i brak osiągnięcia etapów rozwoju przez większość pacjentów z niedoborem AADC.

Eladokagen eksuparwówek jest terapią genową opartą na rekombinowanym wektorze AAV2 zawierającym ludzki cDNA dla genu *DDC*. Po infuzji do skorupy mózgu produkt prowadzi do ekspresji enzymu AADC, a następnie wytwarzania dopaminy, i w konsekwencji rozwoju funkcji motorycznych u leczonych pacjentów z niedoborem AADC.

Działanie farmakodynamiczne

Wychwyt L-6-[¹⁸F] fluoro-3, 4-dihydroksyfenyloalanina (¹⁸F-DOPA) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN)

Pomiar wychwytu F-DOPA¹⁸ w skorupie mózgu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) po leczeniu jest obiektywnym pomiarem wytwarzania dopaminy *de novo* w mózgu i ocenia osiągnięty rezultat i stabilność transdukcji genu odpowiadającego za *DDC* w miarę upływu czasu. U większości pacjentów wykazano utrzymujące się niewielkie wzrosty w wychwycie swoistym dla badania PET. Wzrost był widoczny już po 6 miesiącach, powiększył się po upływie 12 miesięcy od leczenia i utrzymywał się co najmniej przez 5 lat.

Tabela 4 Procentowa zmiana wychwytu ¹⁸F-DOPA w stosunku do wartości początkowej po leczeniu eladokagenem eksuparwówekiem (badania AADC-010 i AADC-011)

Punkt czasowy	Miesiąc 12. (n=19)	Miesiąc 24. (n=17)	Miesiąc 60. (n=11)
Wychwyt swoisty dla badania PET	220,3	261,39	287,88
Zmiana % w stosunku do wartości początkowej			

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność terapii genowej produktem leczniczym Upstaza oceniano w 2 badaniach klinicznych (AADC-010, AADC-011). Łącznie do tych 2 badań włączono 22 pacjentów z ciężkimi niedoborami AADC, rozpoznanie postawiono na podstawie zmniejszonego stężenia kwasu homowaniliowego i kwasu 5-hydroksyindolooctowego oraz zwiększonego stężenia L-DOPA w PMR, obecności mutacji genu *DDC* w obu allelach i obecności klinicznych objawów niedoboru AADC (w tym opóźnienia rozwoju, hipotonii, dystonii i napadowego przymusowego patrzenia w górę w pozapalnym parkinsonizmie [oculogyric crisis, OGC]). Pacjenci ci nie osiągnęli żadnego z etapów rozwoju motorycznego w punkcie początkowym badania, w tym zdolności do siadania, stania lub chodzenia, co odpowiada ciężkiemu fenotypowi. Pacjenci byli leczeni dawką całkowitą $1,8 \times 10^{11}$ vg (N = 13) lub $2,4 \times 10^{11}$ vg (N = 9) podczas pojedynczej sesji chirurgicznej. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania były podobne dla obu dawek.

Dane uzyskane po punktach czasowych miesiąca 60. i miesiąca 12., odpowiednio w badaniu AADC-010 i badaniu AADC-011, zebrano w długoterminowym badaniu obserwacyjnym AADC-1602, jak wskazano poniżej, z datą odcięcia danych przypadającą w dniu 16 czerwca 2023 r.

W badaniu AADC-CU/1601 stosowano leczenie ze starszego procesu wytwarzania. W badaniu tym wzięło udział 8 pacjentów, a jego wyniki były podobne i korzyści utrzymywały się przez okres do 126,5 miesiąca.

Funkcje motoryczne

Osiągnięcie etapów rozwoju motorycznego zostało ocenione na podstawie skali rozwoju motorycznego Peabody, wersja 2 (PDMS-2). PDMS-2 to skala pozwalająca na ocenę rozwoju motorycznego dziecka w wieku rozwojowym do 5 lat i ocenę zarówno motoryki dużej, jak i małej, za pomocą pozycji, które wyraźnie uwzględniają osiągnięcie etapów rozwoju motorycznego. Pytania dotyczące umiejętności motorycznych w PDMS-2 wybrano w celu określenia liczby pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej następujące etapy rozwoju motorycznego (opanowanie umiejętności - wynik 2): 1) pełna kontrola głowy (siedzenie z podparciem na biodrach i utrzymywanie głowy w jednej linii podczas obracania głowy w celu śledzenia zabawki przez 8 sekund), 2) siedzenie bez podparcia (siedzenie bez podparcia i utrzymywanie równowagi w pozycji siedzącej przez 60 sekund), 3) stanie z podparciem (wykonanie co najmniej 4 naprzemiennych kroków, w miejscu lub w ruchu do przodu, z rękami oceniającego wokół tułowia dziecka) oraz 4) chodzenie z podparciem (przejście co najmniej 8 stóp naprzemiennymi krokami, z oceniającym obok pacjenta i trzymającym tylko jedną z rąk dziecka).

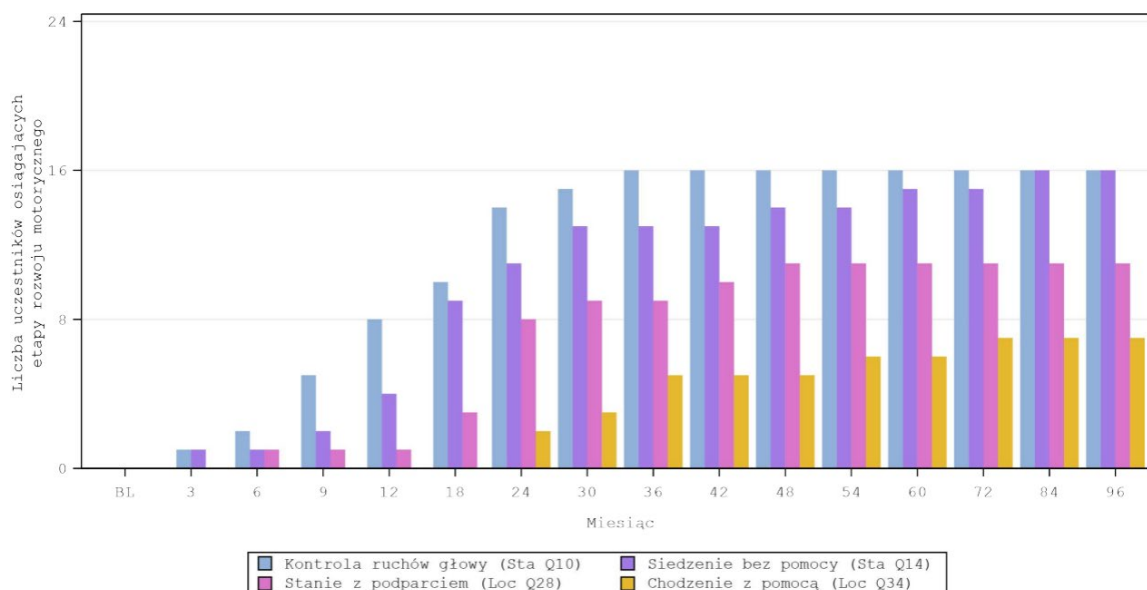
W Tabeli 5 podsumowano analizę główną, w ramach której oceniano liczbę pacjentów, którzy osiągnęli kluczowe etapy rozwoju motorycznego (opanowanie umiejętności) po upływie 24 miesięcy, 60 miesięcy i 96 miesięcy od terapii genowej.

Leczenie eladokagenem eksuparwowekiem wykazało osiągnięcie etapów rozwoju motorocznego zaobserwowanych już po 3 miesiącach po zabiegu chirurgicznym. Zdobywanie umiejętności w celu osiągnięcia kluczowych etapów rozwoju motorycznego trwało po tym okresie lub utrzymywało się w okresie dłuższym niż 24 miesiące i maksymalnie przez 96 miesięcy, co odpowiada 8 latom obserwacji kontrolnej (Rycina 2).

Tabela 5 **Łączna liczba uczestników, którzy osiągnęli etapy rozwoju motorycznego (opanowanie umiejętności) w skali PDMS-2 w miesiącu 24., miesiącu 60. i miesiącu 96. (badania AADC-010, AADC-011 i AADC-1602; N=22)**

Etap rozwoju motorycznego/miesiąc	Liczba uczestników (%)		
	Miesiąc 24.	Miesiąc 60.	Miesiąc 96.
Pełna kontrola ruchów głowy	14 (64)	16 (73)	16 (73)
Siedzenie bez pomocy	11 (50)	15 (68)	16 (73)
Stanie z podparciem	8 (36)	11 (50)	11 (50)
Chodzenie z pomocą	2 (9)	6 (27)	7 (32)

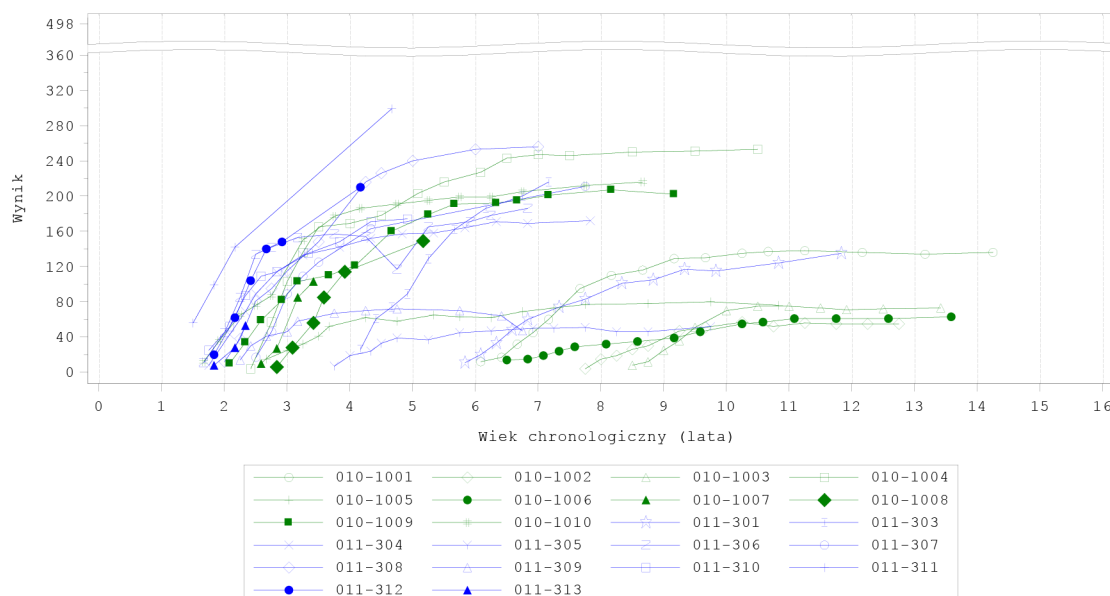
Rycina 1 Łączna liczba uczestników, którzy osiągnęli etapy rozwoju motorycznego (opanowanie umiejętności) do 96. miesiąca (badania AADC-010, AADC-011 i AADC-1602)



Łączny wynik w skali PDMS-2

Łączny wynik w skali PDMS-2 mierzono jako drugorzędowy punkt końcowy w trakcie badań klinicznych. Maksymalne wyniki w skali PDMS-2 wynoszą od 450 do 482, w zależności od wieku (< 12 miesięcy lub > 12 miesięcy). Wszyscy uczestnicy leczenia eladokagenem eksuparwovekiem wykazywali wzrost w stosunku do punktu początkowego w średniej łącznej punktacji PDMS-2 w miarę upływu czasu, a niektóre korzyści zaobserwowano już po 3 miesiącach (Rycina 3). W punkcie czasowym po 24 miesiącach średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS) w stosunku do punktu początkowego w łącznym wyniku w skali PDMS-2 wyniosła 111,2 punktów. Poprawa w stosunku do punktu początkowego w łącznym wyniku PDMS-2 nastąpiła już 12 miesięcy po leczeniu (77,6 punktów) i utrzymywała się przez okres do 60 miesięcy (139,0 punktów) i 96 miesięcy (141,6). Pacjenci, którzy otrzymują eladokagen eksuparwovek w młodszy wieku szybciej wykazują odpowiedź na leczenie i wydają się osiągać wyższy końcowy poziom.

Rycina 3 Łączna punktacja w skali PDMS-2 według wizyty – do miesiąca 96. łącznie (badania AADC-010, AADC-011 i AADC-1602; N=22)



Następujące dane zebrano jako drugorzędowe punkty końcowe w badaniach klinicznych.

Umiejętności poznawcze i komunikacyjne

Bayley-III, standardową ocenę rozwoju poznawczego, językowego i motorycznego niemowląt i małych dzieci (w wieku 1-42 miesięcy), wykorzystano w badaniach AADC-010 i AADC-011 do oceny rozwoju poznawczego i językowego. Podskala językowa obejmuje komunikację receptywną i ekspresyjną.

Z biegiem czasu wszyscy uczestnicy wykazywali stopniowy i trwały wzrost średnich wyników poznawczych i całkowitych wyników językowych, które są łącznym wynikiem dla komunikacji receptywnej i ekspresyjnej. Średni surowy wynik całkowity dla podskali poznawczej na początku badania wynosił 12,41 (N=22). Średnia zmiana wyniku poznawczego LS w stosunku do wartości początkowej wykazała wzrost o 12,3 w 12. miesiącu, 16,4 w 24. miesiącu i 23,6 w 60. miesiącu. Średni surowy wynik całkowity dla podskali językowej na początku badania wynosił 18,09 (N=22). Średnia zmiana LS w stosunku do wartości początkowej w całkowitym wyniku językowym wykazała wzrost o 7,6 w miesiącu 12., 10,1 w miesiącu 24. i 14,9 w miesiącu 60.

Masa ciała

Osiemnastu z 19 uczestników (95%) utrzymało masę ciała (47%, 9 uczestników) lub zwiększyło masę ciała (47%, 9 uczestników) przez okres 12 miesięcy na podstawie odpowiedniej dla płci i wieku siatki centylowej.

Wiotkość (hipotonia), dystonia kończyn, dystonia wywoływana bodźcami

W następstwie terapii genowej odsetek uczestników z objawami wiotkości (hipotonii) zmniejszył się z 80,0% w punkcie początkowym (N=20) do 41,2% w miesiącu 12. (N = 17). U żadnego z uczestników nie wystąpiła dystonia kończyn po 12 miesiącach od zakończenia leczenia, w porównaniu z 70,0% uczestników w punkcie początkowym (N = 20).

Epizody OGC

Po terapii genowej, czas trwania epizodów OGC zmniejszał się w miarę upływu czasu i utrzymywał się na zmniejszającym się poziomie przez maksymalnie 12 miesięcy po leczeniu. Średni czas trwania epizodów OGC wynosił 11,90 godziny/tydzień na początku badania (N=21). Czas ten uległ zmniejszeniu po leczeniu o 1,39 godziny na tydzień do miesiąca 3. (N = 19) oraz o 4,82 godziny na tydzień do miesiąca 12. (N = 6).

Nie przeprowadzono systematycznych ocen wielkości wpływu eladokagenu eksuparwoweku na objawy autonomiczne niedoboru AADC.

Wyjątkowe okoliczności

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych z zastosowaniem eladokagenu eksuparwoweku. Eladokagen eksuparwówek podawany jest bezpośrednio do mózgu i nie wykazano, aby przemieszczał się poza ośrodkowy układ nerwowy.

Dystrybucja

Biodystrybucję wektora wirusowego AAV2-hAADC we krwi i moczu zmierzono u uczestników przy pomocy zwalidowanego testu ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym. U jednego uczestnika leczonego eladokagenem eksuparwowemu wykryto w miesiącu 6. bardzo małe stężenia leku w moczu, znacznie mniejsze od stężeń uzyskanych podczas leczenia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny wpływu eladokagenu eksuparwowemu na działanie rakotwórcze, mutagenne lub zaburzenia płodności. W badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano wpływu toksykologicznego na męskie ani żeńskie narządy rozrodcze.

Nie wykazano toksyczności u szczurów w okresie do 6 miesięcy po dwustronnym wlewie do skorupy mózgu w dawkach 21 razy większych niż dawka terapeutyczna u człowieka określana w vg na jednostkę masy mózgu (g).

Badania na szczurach nie wykazały obecności wirusa we krwi ani żadnych tkankach układowych poza OUN, z wyjątkiem PMR w dniu 7., w którym wynik badania był dodatni (kopie/ μ g DNA) w 6-miesięcznym badaniu toksykologicznym. Podczas badania w kolejnych punktach czasowych (dzień 30., dzień 90. i dzień 180.) wyniki badań wszystkich próbek były ujemne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Potasu chlorek
Sodu chlorek
Potasu diwodorofosforan
Disodu wodorofosforan
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka w stanie zamrożonym

45 miesięcy.

Po rozmrożeniu i otwarciu

Po rozmrożeniu produktu leczniczego nie należy go ponownie zamrażać. Napełnioną strzykawkę przygotowaną w warunkach sterylnych do podania w miejsce zabiegu należy użyć natychmiast; jeśli nie zostanie użyta natychmiast, można ją przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) i użyć w ciągu 6 godzin od rozpoczęcia rozmrażania produktu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym w temperaturze $\leq -65^{\circ}\text{C}$.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła borokrzemowego typu I, z zawierającym silikon korkiem z gumy chlorobutyłowej z aluminiowym/plastikowym uszczelnieniem.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Ten produkt leczniczy należy podawać wyłącznie za pomocą kaniuli komorowej SmartFlow.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera genetycznie zmodyfikowanego wirusa. Podczas przygotowywania, podawania oraz usuwania eladokagenu eksuparwoweku oraz materiałów, które miały kontakt z roztworem (odpady stałe i płynne) należy nosić środki ochrony osobistej (w tym fartuch laboratoryjny, okulary ochronne, maskę i rękawice ochronne).

Rozmrażanie w aptece szpitalnej

- Produkt leczniczy Upstaza jest dostarczany do apteki w stanie zamrożonym i musi być przechowywany w opakowaniu zewnętrznym w temperaturze $\leq -65^{\circ}\text{C}$ do momentu przygotowania do użycia.
- Z produktem leczniczym Upstaza należy się obchodzić z zachowaniem zasad aseptyki w warunkach sterylnych.
- Pozostawić fiolkę produktu leczniczego Upstaza w pozycji pionowej w temperaturze pokojowej do momentu całkowitego rozmrożenia zawartości. Delikatnie odwrócić fiolkę około 3 razy, NIE wstrząsać.
- Po wymieszaniu sprawdzić produkt Upstaza. Jeśli widoczne są cząstki stałe, zmętnienie lub przebarwienia, nie używać produktu.

Przygotowanie przed podaniem produktu

- Przenieść fiolkę, strzykawkę, igłę, nasadkę strzykawki, jałowe woreczki lub sterylne opakowania zgodne z procedurą szpitalną dotyczącą przenoszenia i używania ampułko-strzykawki w planowanym pakiecie chirurgicznym i umieścić je z etykietą w komorze bezpieczeństwa biologicznego (ang. Biological Safety Cabinet, BSC). Należy nosić sterylne rękawiczki i inne środki ochrony indywidualnej (w tym fartuch laboratoryjny, okulary ochronne i maskę), zgodnie z normalną procedurą pracy dla BSC.
- Otworzyć strzykawkę o pojemności 1 ml lub 5 ml [strzykawka o poj. 1 ml lub 5 ml z polipropylenu z niezawierającym lateksu tłokiem wykonanym z elastomeru, nasmarowanym płynnym silikonem klasy medycznej] i umieścić na niej etykietę z oznaczeniem strzykawka wypełniona produktem zgodnie z procedurą apteczną i lokalnymi przepisami.
- Podłączyć igłę z filtrem 18 lub 19 G [igły 18- lub 19 G, 1,5 cala, ze stali nierdzewnej, z filtrem 5 μm] do strzykawki.
- Pobrać pełną objętość fiołki z produktem leczniczym Upstaza do strzykawki. Odwrócić fiolkę oraz strzykawkę i częściowo wycofać igłę lub przechylić ją pod odpowiednim kątem, aby zmaksymalizować odzyskiwanie produktu.
- Wtłoczyć powietrze do strzykawki, aby usunąć produkt z igły. Ostrożnie wyjąć igłę z 1 ml lub 5 ml strzykawki zawierającej produkt leczniczy Upstaza. Usuwać powietrze ze strzykawki, do

momentu aż wszystkie pęcherzyki powietrza znikną, a następnie nałożyć nasadkę na strzykawkę.

- Umieścić strzykawkę w jednej jałowej torebce plastikowej (lub kilku torebkach w oparciu o standardową procedurę szpitalną) i umieścić w odpowiednim pojemniku pomocniczym (np. twardej plastikowej chłodnicy) w celu dostarczenia do miejsca wykonywania zabiegu chirurgicznego w temperaturze pokojowej. Użycie strzykawki (tj. podłączenie strzykawki do pompy strzykawki i rozpoczęcie napełniania kaniuli) powinno rozpocząć się w ciągu 6 godzin od momentu rozpoczęcia rozmrażania produktu.

Podanie produktu w miejscu wykonywania zabiegu chirurgicznego

- Mocno podłączyć strzykawkę zawierającą produkt leczniczy Upstaza do kaniuli komorowej SmartFlow.
- Przymocować strzykawkę z produktem leczniczym Upstaza do pompy infuzyjnej strzykawkowej kompatybilnej ze strzykawką o poj. 1 ml lub 5 ml. Pompować produkt leczniczy Upstaza za pomocą pompy infuzyjnej z szybkością 0,003 ml/min, do chwili gdy pierwsza kropla produktu Upstaza będzie widoczna na końcówce igły. Zatrzymać i poczekać do momentu gotowości do infuzji.

Środki ostrożności, które należy podjąć w przypadku usuwania produktu leczniczego i przypadkowego narażenia na produkt leczniczy

- Należy unikać przypadkowego narażenia na działanie eladokagenu eksuparwoweku, w tym kontaktu ze skórą, oczami i błonami śluzowymi.
- W przypadku narażenia skóry, obszar narażenia należy dokładnie oczyścić wodą z mydłem przez co najmniej 5 minut. W przypadku narażenia oczu, obszar narażenia należy dokładnie przepłukać wodą przez co najmniej 5 minut.
- W przypadku zranienia igłą, obszar zranienia należy dokładnie oczyścić wodą z mydłem i (lub) środkiem dezynfekującym.
- Wszelkie niewykorzystane resztki eladokagenu eksuparwoweku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi odpadów farmaceutycznych. Potencjalne wycieki należy zetrzeć chłonną gazą oraz zdezynfekować za pomocą roztworu wybielacza, a następnie wacików nasączonych alkoholem.
- Ryzyko rozprzestrzeniania się po podaniu produktu leczniczego jest uważane za małe. Zaleca się, aby opiekunowie i rodziny pacjentów zostali poinformowani środkach ostrożności dotyczących obchodzenia się z płynami ustrojowymi pacjentów i odpadami, które mogą je zawierać i przestrzegali ich przez 14 dni po podaniu eladokagenu eksuparwoweku (patrz punkt 4.4).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1653/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lipiec 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST
UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W
WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

MassBiologics South Coast
1240 Innovation Way
Fall River
MA 02720
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Upstaza do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format materiałów edukacyjnych (tj. przewodnika chirurgicznego i podręcznika aptecznego), w tym media wykorzystywane do komunikacji, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić dystrybucję produktu leczniczego Upstaza do wybranych ośrodków leczenia, w których wykwalifikowany personel został zaopatrzony w materiały edukacyjne, w tym przewodnik chirurgiczny oraz podręcznik apteczny dotyczący stosowania produktu Upstaza.

Ośrodki leczenia zostaną wybrane na podstawie następujących kryteriów:

- obecność neurochirurga posiadającego doświadczenie w neurochirurgii stereotaktycznej i umiejętność podawania produktu leczniczego Upstaza bądź współpraca z takim neurochirurgiem;
- obecność apteki klinicznej zdolnej do obsługi i przygotowywania produktów terapii genowej opartej na wektorach wirusowych, opartych na wirusach zależnych od adenowirusów;
- dostępność w aptece ośrodka leczenia zamrażarek utrzymujących ultraniską temperaturę ($\leq -65^{\circ}\text{C}$) w celu przechowywania leku.

Należy również zapewnić szkolenie i instrukcje bezpiecznego obchodzenia się z materiałami mającymi kontakt z produktem przez 14 dni po podaniu produktu, wraz z informacjami dotyczącymi wyłączenia z programów dawstwa krwi, narządów, tkanek i komórek do przeszczepu po podaniu produktu leczniczego Upstaza.

Wykwalifikowany personel (tj. neurologi, neurochirurdzy i farmaceuci) w ośrodkach leczenia powinien otrzymać materiały edukacyjne, w tym:

- zatwierdzoną Charakterystykę Produktu Leczniczego;
- materiały szkoleniowe dla chirurgów w zakresie podawania produktu leczniczego Upstaza, w tym opis wymaganego sprzętu oraz materiały i procedury niezbędne do przeprowadzenia stereotaktycznego podawania produktu leczniczego Upstaza, Przewodnik chirurgiczny dotyczący produktu leczniczego Upstaza ma na celu zapewnienie prawidłowego stosowania produktu leczniczego w celu zminimalizowania ryzyka związanego z procedurą podawania produktu leczniczego, w tym wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego;
- materiały szkoleniowe dla farmaceutów, w tym informacje na temat odbioru, przechowywania, wydawania, przygotowania, zwrotu i (lub) zniszczenia produktu leczniczego Upstaza oraz odpowiedzialność za produkt.

Przed zaplanowaniem procedury przedstawiciel firmy PTC Therapeutics omówi podręcznik chirurgiczny dotyczący produktu leczniczego Upstaza z neurochirurgiem i podręcznik apteczny z farmaceutą.

Pacjenci i ich opiekunowie powinni otrzymać następujące materiały, w tym:

- ulotkę informacyjną dla pacjenta, która powinna być również dostępna w alternatywnych formatach (w tym w formacie drukowanym dużym drukiem i w postaci pliku audio);
- kartę ostrzeżeń dla pacjenta, w celu
 - podkreślenia środków ostrożności, aby zminimalizować ryzyko rozprzestrzenienia;
 - podkreślenia znaczenia wizyt kontrolnych i zgłaszania działań niepożądanych lekarzowi prowadzącemu pacjenta;
 - poinformowania pracowników służby zdrowia, że pacjent otrzymywał terapię genową i o tym jak ważne jest zgłaszanie zdarzeń niepożądanych;
 - podania danych kontaktowych do zgłaszania zdarzeń niepożądanych.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Badanie AADC-1602 (obserwacja kontrolna po badaniach klinicznych) W celu dalszej charakterystyki długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Upstaza u pacjentów z niedoborem dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) i ciężkim fenotypem podmiot odpowiedzialny przedłoży wyniki badania AADC-1602, trwającego 10 lat badania obserwacyjnego w populacji pacjentów, którzy wzięli udział w badaniach klinicznych AADC-CU/1601, AADC-010 oraz AADC-011.	Co roku przy każdym corocznym odnowieniu Raport końcowy: grudzień 2032 r.
Badanie PTC-AADC-MA-406 (badanie rejestrowe) W celu dalszej charakterystyki długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Upstaza u pacjentów z niedoborem dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) i ciężkim fenotypem podmiot odpowiedzialny przeprowadzi i przedłoży wyniki badania PTC-AADC-MA-406, obserwacyjnego, wieloośrodkowego, dynamicznego badania u pacjentów leczonych na całym świecie produktem komercyjnym, na podstawie danych z rejestru, zgodnie z uzgodnionym protokołem.	Co roku przy każdym corocznym odnowieniu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ genomów wektorowych (vg)/0,5 ml roztwór do infuzji
eladokagen eksuparwówek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy 0,5 ml roztworu zawiera $2,8 \times 10^{11}$ genomów wektorowych eladokagenu eksuparwóweku

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: potasu chlorek, sodu chlorek, potasu diwodorofosforan, disodu wodorofosforan, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań. Szczegółowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do jednorazowego podania przez obustronną infuzję do skorupy mózgu w dwóch miejscach na skorupę.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie do skorupy mózgu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym w temperaturze $\leq -65\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.
Po rozmrożeniu, zużyć fiolkę w ciągu 6 godzin. Nie zamrażać ponownie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wyrzucić niewykorzystany produkt.
Ten lek zawiera genetycznie modyfikowanego wirusa.
Niewykorzystany lek należy poddać utylizacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi odpadów farmaceutycznych.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1653/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vg/0,5 ml roztwór do infuzji
eladokagen eksuparwówek
Podanie do skorupy mózgu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ genomów wektorowych/0,5 ml roztwór do infuzji eladokagen eksuparwówek

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Rodzic/opiekun może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Upstaza i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Upstaza
3. Jak jest podawany lek Upstaza
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Upstaza
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Upstaza i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Upstaza

Upstaza to lek do terapii genowej zawierający substancję czynną eladokagen eksuparwówek.

W jakim celu stosuje się lek Upstaza

Lek Upstaza jest stosowany w leczeniu pacjentów w wieku 18 miesięcy i starszych, z niedoborem białka zwanego dekarboksylazą L-aminokwasów aromatycznych (AADC). Białko to ma zasadnicze znaczenie dla wytwarzania pewnych substancji, których potrzebuje układ nerwowy organizmu, by działać prawidłowo.

Niedobór AADC to dziedziczny stan spowodowany mutacją (zmianą) genu, który kontroluje wytwarzanie AADC (zwanego również genem *dekarboksylazy dopa* lub *DDC*). Choroba uniemożliwia rozwój układu nerwowego dziecka, co oznacza, że wiele funkcji organizmu nie rozwija się prawidłowo w dzieciństwie, w tym ruch, jedzenie, oddychanie, mowa i zdolności umysłowe.

Jak działa lek Upstaza

Substancja czynna leku Upstaza, eladokagen eksuparwówek, jest rodzajem wirusa zwanego wirusem związanym z adenowirusami, który został zmodyfikowany tak, by zawierał prawidłowo działającą kopię genu *DDC*. Lek Upstaza jest podawany w postaci infuzji (kroplówki) do obszaru mózgu zwanego skorupą mózgu, gdzie powstaje AADC. Wirus związany z adenowirusami umożliwia przedostanie się *DDC* do komórek mózgu. W ten sposób lek Upstaza umożliwia komórkom wytwarzanie AADC tak, aby organizm mógł wytwarzać substancje, których potrzebuje układ nerwowy.

Wirus związany z adenowirusami, stosowany do podawania genu, nie powoduje choroby u ludzi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Upstaza

Kiedy nie stosować leku Upstaza:

- jeśli pacjent ma uczulenie na eladokagen eksuparwówek lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Niekontrolowane ruchy o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym (zwane również dyskinezą) lub zaburzenia snu (bezsenność) mogą wystąpić lub nasilić się po 1 miesiącu od leczenia lekiem Upstaza i utrzymywać się przez kilka miesięcy po leczeniu. Lekarz zadecyduje, czy pacjent wymaga leczenia tych skutków.
- Lekarz będzie monitorować pacjenta pod kątem powikłań związanych z leczeniem lekiem Upstaza, takich jak wyciek płynu otaczającego mózg, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenie mózgu.
- W ciągu kolejnych dni po zabiegu chirurgicznym lekarz będzie monitorował pacjenta pod kątem powikłań mogących wystąpić w wyniku zabiegu chirurgicznego i znieczulenia ogólnego oraz w przebiegu choroby. Niektóre z objawów choroby mogą nasilić się w tym okresie.
- Niektóre specyficzne objawy niedoboru AADC mogą się utrzymywać po leczeniu. Przykłady takich objawów to wpływ na nastrój, pocenie się i temperaturę ciała.
- Po leczeniu część leku może przedostać się do płynów ustrojowych pacjenta (np. łez, krwi, wydzieliny z nosa i płynu mózgowo-rdzeniowego); co jest znane jako „rozprzestrzenianie”. Pacjent i jego opiekun (szczególnie w przypadku występowania ciąży, karmienia piersią lub osłabionego układu odpornościowego) powinni nosić rękawiczki oraz umieścić wszelkie zużyte opatrunki i inne odpady zawierające łzy i wydzielinę z nosa w szczelnych torebkach przed wyrzuceniem ich. Należy przestrzegać tych środków ostrożności przez 14 dni.
- Pacjent nie może oddawać krwi, narządów, tkanek i komórek do przeszczepu po leczeniu produktem Upstaza. Dzieje się tak dlatego, że Upstaza jest produktem przeznaczonym do terapii genowej.

Dzieci i młodzież

Lek Upstaza **nie** był badany u dzieci w wieku poniżej 18 miesięcy. Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania leku u dzieci w wieku powyżej 12 lat.

Lek Upstaza a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lekarz potwierdzi, czy pacjent może otrzymywać szczepionki stosowane standardowo lub czy konieczne jest dostosowanie harmonogramu szczepień.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Wpływ tego leku na ciążę i nienarodzone dziecko nie jest znany.

Leku Upstaza nie badano u kobiet karmiących piersią.

Nie ma informacji na temat wpływu leku Upstaza na płodność mężczyzn lub kobiet.

Lek Upstaza zawiera sód i potas

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

3. Jak jest podawany lek Upstaza

- Lek Upstaza zostanie podany pacjentowi w sali operacyjnej przez neurochirurgów z doświadczeniem w przeprowadzaniu operacji mózgu.
- Lek Upstaza jest podawany w znieczuleniu. Neurochirurg omówi znieczulenie i sposób jego podawania.
- Przed podaniem leku Upstaza neurochirurg wykona dwa małe otwory w czaszce pacjenta, po jednym po każdej stronie.
- Następnie lek Upstaza będzie podawany przez te otwory do czterech miejsc w mózgu pacjenta, zlokalizowanych w obszarze zwanym skorupą mózgu.
- Po wykonaniu infuzji obydwu otworów zostaną zamknięte, a u pacjenta wykonane zostanie badanie obrazowe mózgu.
- Pacjent będzie musiał pozostać w szpitalu lub w pobliżu szpitala przez kilka dni, w celu monitorowania rekonwalescencji i sprawdzania przez neurochirurga ewentualnych skutków niepożądanych związanych z zabiegiem chirurgicznym lub znieczuleniem.
- Lekarz obejrzy pacjenta w szpitalu dwukrotnie, po upływie około 1 tygodnia od zabiegu chirurgicznego, a następnie po upływie 3 tygodni od zabiegu, aby kontynuować obserwację pacjenta po zabiegu i sprawdzić, czy nie wystąpiły jakiegokolwiek skutki niepożądane związane z zabiegiem chirurgicznym i leczeniem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawka leku Upstaza

Ponieważ lek ten podawany jest pacjentowi przez lekarza, jest mało prawdopodobne, aby pacjent otrzymał za dużą dawkę leku. Jeśli tak się stanie, lekarz będzie leczył objawy w razie potrzeby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poniższe działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku leku Upstaza:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- bezsenność (zaburzenia snu);
- dyskineza (niekontrolowane ruchy).

Często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- trudności z karmieniem;
- drażliwość;
- wzmożone wydzielanie śliny.

Poniższe działania niepożądane mogą wystąpić w wyniku zabiegu chirurgicznego wykonywanego w celu podania leku Upstaza:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość);
- wyciek płynu otaczającego mózg (nazywanego płynem mózgowo-rdzeniowym) (możliwe objawy to: ból głowy, nudności i wymioty, ból lub sztywność szyi, zaburzenia słuchu, zaburzenia równowagi, zawroty głowy)

Poniższe działania niepożądane, związane ze znieczuleniem lub zabiegiem, mogą wystąpić w ciągu 2 tygodni po zabiegu chirurgicznym wykonywanym w celu podania leku Upstaza:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- zapalenie płuc;
- małe stężenie potasu we krwi;
- drażliwość;
- niedociśnienie tętnicze (niskie ciśnienie krwi);
- krwawienie z przewodu pokarmowego, biegunka;
- odleżyny;
- gorączka;
- nieprawidłowe szmery oddechowe.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zapalenie żołądka i jelit;
- dyskineza (niekontrolowane ruchy);
- sinica (niebieskawe zabarwienie skóry spowodowane brakiem tlenu we krwi);
- wstrząs hipowolemiczny (utrata dużej ilości krwi lub płynów ustrojowych);
- niewydolność oddechowa;
- owrzodzenie jamy ustnej;
- pieluszkowe zapalenie skóry, wysypka;
- hipotermia (niska temperatura ciała);
- ekstrakcja zęba.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Upstaza

Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla lekarzy.

Lek Upstaza będzie przechowywany w szpitalu. Musi być przechowywany i transportowany w stanie zamrożonym w temperaturze $\leq -65^{\circ}\text{C}$. Jest rozmrażany przed użyciem i po rozmrożeniu należy zużyć go w ciągu 6 godzin. Nie należy go ponownie zamrażać.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym po napisie Termin ważności (EXP).

6. Zawartość opakowania i inne informacje**Co zawiera lek Upstaza**

- Substancją czynną jest eladokagen eksuparwówek. Każde 0,5 ml roztworu zawiera $2,8 \times 10^{11}$ genomów wektora eladokagenu eksuparwóweku.

Pozostałe składniki to: potasu chlorek, sodu chlorek, potasu diwodorofosforan, disodu wodorofosforan, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Upstaza zawiera sól i potas”).

Jak wygląda lek Upstaza i co zawiera opakowanie

Upstaza jest przejrzystym lub lekko nieprzejrzystym, bezbarwnym lub białobiałym roztworem do infuzji, dostarczany w przezroczystej szklanej fiolce.

Każde tekturowe pudełko zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

FR

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcje przygotowania, podawania, środki, które należy zastosować w razie przypadkowego narażenia, oraz utylizacja leku Upstaza

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. To produkt leczniczy należy podawać wyłącznie kaniulą komorową SmartFlow.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera genetycznie zmodyfikowanego wirusa. Podczas przygotowywania, podawania i utylizacji eladokagenu eksuparwoweku oraz materiałów, które miały kontakt z roztworem (odpady stałe i płynne) należy nosić środki ochrony osobistej (w tym fartuch laboratoryjny, okulary ochronne, maskę i rękawice ochronne).

Rozmrażanie w aptece szpitalnej

- Produkt leczniczy Upstaza jest dostarczany do apteki w stanie zamrożonym i musi być przechowywany w opakowaniu zewnętrznym w temperaturze $\leq -65^{\circ}\text{C}$ do momentu przygotowania do użycia.
- Z produktem leczniczym Upstaza należy się obchodzić z zachowaniem zasad aseptyki w warunkach sterylnych.

- Pozostawić fiolkę produktu leczniczego Upstaza w pozycji pionowej w temperaturze pokojowej do momentu całkowitego rozmrożenia zawartości. Delikatnie odwrócić fiolkę około 3 razy, NIE wstrząsać.
- Po wymieszaniu sprawdzić produkt Upstaza. Jeśli widoczne są cząstki stałe, zmętnienie lub przebarwienia, nie używać produktu.

Przygotowanie przed podaniem produktu

- Przenieść fiolkę, strzykawkę, igłę, nasadkę strzykawki, jałowe woreczki lub sterylne opakowania zgodne z procedurą szpitalną dotyczącą przenoszenia i używania ampułko-strzykawki w planowanym pakiecie chirurgicznym i umieścić je z etykietą w komorze bezpieczeństwa biologicznego (ang. Biological Safety Cabinet, BSC). Należy nosić sterylne rękawiczki i inne środki ochrony indywidualnej (w tym fartuch laboratoryjny, okulary ochronne i maskę) zgodnie z normalną procedurą pracy dla BSC.
- Otworzyć strzykawkę o pojemności 1 ml lub 5 ml [strzykawka o poj. 1 ml lub 5 ml z polipropylenu z niezawierającym lateksu tłokiem wykonanym z elastomeru, nasmarowanym płynnym silikonem klasy medycznej] i umieścić na niej etykietę z oznaczeniem strzykawka wypełniona produktem zgodnie z procedurą apteczną i lokalnymi przepisami.
- Podłączyć igłę z filtrem 18 lub 19 G [igły 18 lub 19 G, 1,5 cala, ze stali nierdzewnej, z filtrem 5 µm] do strzykawki.
- Pobrać pełną objętość fiołki z produktem leczniczym Upstaza do strzykawki. Odwrócić fiolkę oraz strzykawkę i częściowo wycofać igłę lub przechylić ją pod odpowiednim kątem, aby zmaksymalizować odzyskiwanie produktu.
- Wtłoczyć powietrze do strzykawki, aby usunąć produkt z igły. Ostrożnie wyjąć igłę ze strzykawki o poj. 1 ml lub 5 ml, zawierającej produkt Upstaza. Usuwać powietrze ze strzykawki, do momentu aż wszystkie pęcherzyki powietrza znikną, a następnie nałożyć nasadkę na strzykawkę.
- Umieścić strzykawkę w jednej jałowej torebce plastikowej (lub kilku torebkach w oparciu o standardową procedurę szpitalną) i umieścić w odpowiednim pojemniku pomocniczym (np. twardej plastikowej chłodnicy) w celu dostarczenia do miejsca wykonywania zabiegu chirurgicznego w temperaturze pokojowej. Użycie strzykawki (tj. podłączenie strzykawki do pompy strzykawki i rozpoczęcie napełniania kaniuli) powinno rozpocząć się w ciągu 6 godzin od momentu rozpoczęcia rozmrażania produktu.

Podanie produktu w miejscu wykonywania zabiegu chirurgicznego

- Mocno podłączyć strzykawkę zawierającą produkt leczniczy Upstaza do kaniuli komorowej SmartFlow.
- Przymocować strzykawkę z produktem leczniczym Upstaza do pompy infuzyjnej strzykawki kompatybilnej ze strzykawką o poj. 1 ml lub 5 ml typu. Pompować produkt leczniczy Upstaza za pomocą pompy infuzyjnej z szybkością 0,003 ml/min, do chwili gdy pierwsza kropla produktu Upstaza będzie widoczna na końcówce igły. Zatrzymać i poczekać do momentu gotowości do infuzji.

Środki ostrożności, które należy podjąć w przypadku usuwania produktu leczniczego i przypadkowego narażenia na produkt leczniczy

- Należy unikać przypadkowego narażenia na działanie eladokagenu eksuparwoweku, w tym kontaktu ze skórą, oczami i błonami śluzowymi.
- W przypadku narażenia skóry, obszar narażenia należy dokładnie oczyścić wodą z mydłem przez co najmniej 5 minut. W przypadku narażenia oczu, obszar narażenia należy dokładnie przepłukać wodą przez co najmniej 5 minut.
- W przypadku zranienia igłą, obszar zranienia należy dokładnie oczyścić wodą z mydłem i (lub) środkiem dezynfekującym.
- Wszelkie niewykorzystane resztki eladokagenu eksuparwoweku lub jego odpady należy zutylizować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi odpadów farmaceutycznych. Potencjalne wycieki należy zetrzeć chłonną gazą oraz zdezynfekować za pomocą roztworu wybielacza, a następnie wacików nasączonych alkoholem.

- Ryzyko rozprzestrzeniania się po podaniu produktu leczniczego jest uważane za małe. Zaleca się, aby opiekunowie i rodziny pacjentów zostali poinformowani środkach ostrożności dotyczących obchodzenia się z płynami ustrojowymi pacjentów i odpadami, które mogą je zawierać i przestrzegali ich przez 14 dni po podaniu eladokagenu eksuparwoweku (patrz punkt 4.4 ChPL).

Dawkowanie

Leczenie powinno być prowadzone w ośrodku specjalizującym się w neurochirurgii stereotaktycznej, przez wykwalifikowanego neurochirurga w kontrolowanych sterylnych warunkach.

Pacjenci otrzymają całkowitą dawkę $1,8 \times 10^{11}$ vg w postaci czterech infuzji 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (po dwa na skorupę).

Dawkowanie jest takie samo dla całej populacji objętej wskazaniem.

Sposób podawania

Podanie do skorupy mózgu.

Podawanie leku Upstaza może spowodować wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego po zabiegu. Pacjenci poddawani leczeniu lekiem Upstaza powinni być uważnie monitorowani po podaniu leku.

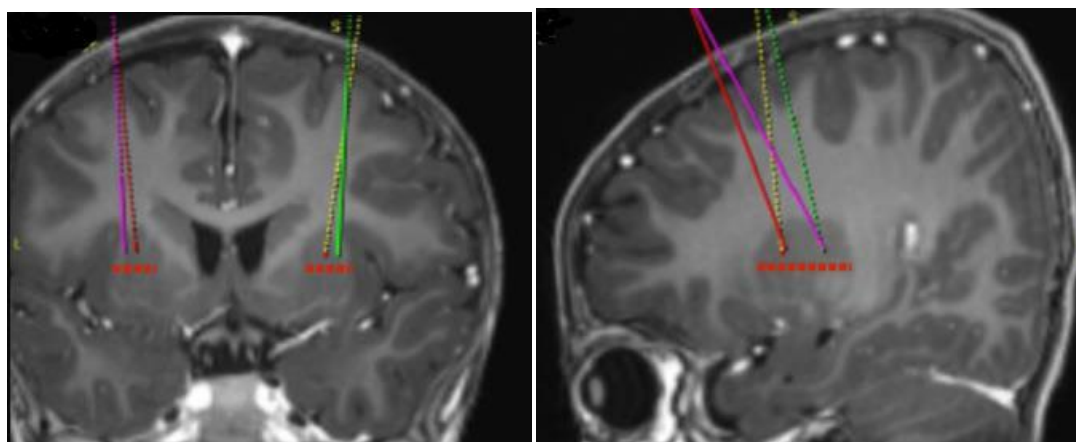
Podanie neurochirurgiczne

Produkt Upstaza jest w fiolce do jednorazowego użycia przeznaczony do podania za pomocą obustronnej infuzji do skorupy mózgu podczas jednej sesji chirurgicznej w dwóch miejscach na skorupę. Cztery oddzielne infuzje o jednakowych objętościach są wykonywane do prawej przedniej części skorupy mózgu, prawej tylnej części skorupy mózgu, lewej przedniej części skorupy mózgu i lewej tylnej części skorupy mózgu.

W celu podania produktu Upstaza, należy wykonać poniższe kroki:

- Docelowe miejsca infuzji są określane zgodnie ze standardową praktyką stosowaną w neurochirurgii stereotaktycznej. Produkt leczniczy Upstaza jest podawany w postaci obustronnej infuzji (po 2 infuzje na skorupę) poprzez kaniulę, która jest umieszczana wewnątrz czaszki. Końcowe 4 punkty docelowe dla każdej trajektorii kaniuli powinny być definiowane jako 2 mm grzbietowo do (powyżej) przedniego i tylnego punktu docelowego w środkowej płaszczyźnie poziomej (Rycina 1).

Rycina 1 Cztery punkty docelowe dla miejsc infuzji



- Po zakończeniu rejestracji stereotaktycznej należy oznaczyć punkt wejścia do czaszki. Należy wykonać chirurgiczny dostęp przez kość czaszki i oponę twardą.

- Kaniulę infuzyjną umieszcza się w punkcie oznaczenia w skorupie mózgu przy użyciu narzędzi stereotaktycznych na podstawie zaplanowanych trajektorii. Należy pamiętać, że kaniula infuzyjna jest umieszczana i infuzja jest wykonywana oddzielnie dla każdej skorupy.
- Produkt leczniczy Upstaza jest podawany z szybkością 0,003 ml/min w każdym z 2 punktów docelowych w każdej skorupie; w każdym miejscu skorupy podawane jest 0,08 ml produktu leczniczego Upstaza za pomocą infuzji, co daje 4 infuzje o łącznej objętości 0,320 ml (lub $1,8 \times 10^{11}$ vg).
- Począwszy od pierwszego miejsca docelowego, kaniula jest wprowadzana przez otwór do skorupy, a następnie powoli wycofywana, dystrybuując 0,08 ml produktu leczniczego Upstaza w planowanej trajektorii w celu optymalizacji dystrybucji w obrębie skorupy.
- Po pierwszej infuzji kaniula zostaje wycofana, a następnie ponownie wprowadzana w kolejnym punkcie docelowym, a cała procedura jest powtarzana dla pozostałych 3 punktów docelowych (przednich i tylnych punktów każdej skorupy).
- Po standardowych procedurach związanych z zamknięciem dostępu neurochirurgicznego wykonuje się pooperacyjne badanie obrazowe mózgu (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego [MRI] lub tomografię komputerową [TK]) w celu upewnienia się, że nie wystąpiły żadne powikłania (tj. krwawienie).
- Pacjent musi przebywać w pobliżu szpitala, w którym został przeprowadzony zabieg przez minimum 48 godzin po zabiegu. Po zabiegu pacjent może wrócić do domu, za wskazaniem lekarza prowadzącego. Opieka po leczeniu powinna być prowadzona przez kierującego neurochirurga i kierującego neurologa. Pacjent powinien odbyć pierwszą wizytę kontrolną 7 dni po zabiegu, aby upewnić się, że nie wystąpiły żadne powikłania. Druga wizyta kontrolna powinna odbyć się 2 tygodnie później (tj. 3 tygodnie po zabiegu chirurgicznym) w celu monitorowania rekonwalescencji po zabiegu chirurgicznym i wystąpienia zdarzeń niepożądanych.
- Pacjenci zostaną włączeni do rejestru w celu dalszej oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia w normalnych warunkach praktyki klinicznej.