ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vetores genómicos (vg)/ 0,5 ml solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Eladocagene exuparvovec é um medicamento de terapia genética que expressa a enzima humana descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos (hAADC). É um vetor com base no serótipo 2 (AAV2) do vírus adeno-associado recombinante não replicante que contém o cADN do gene dopa decarboxilase (DDC) humano sob o controlo do promotor precoce de expressão imediata do citomegalovírus.

Eladocagene exuparvovec é produzido em células renais embrionárias humanas por tecnologia de ADN recombinante.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada frasco para injetáveis de dose única contém $2,8 \times 10^{11}$ vg de eladocagene exuparvovec em 0,5 ml extraíveis de solução. Cada ml de solução contém $5,6 \times 10^{11}$ vg de eladocagene exuparvovec.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.
Após a descongelação, a solução para perfusão é um líquido transparente a ligeiramente opaco, incolor a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Upstaza é indicado para o tratamento de doentes com, pelo menos, 18 meses de idade com um diagnóstico clínico, molecular e geneticamente confirmado de deficiência da descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos (AADC) com um fenótipo grave (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser administrado num centro especializado em neurocirurgia estereotáxica, por um neurocirurgião qualificado, sob condições asséticas controladas.

Posologia

Os doentes irão receber uma dose total de $1,8 \times 10^{11}$ vg administrada em quatro perfusões de 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (duas por putâmen).
A posologia é a mesma para a toda a população abrangida pela indicação.

Populações especiais

População pediátrica
A segurança e eficácia de eladocagene exuparvovec em crianças abaixo dos 18 meses de idade ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.
Há uma experiência limitada em doentes com 12 anos de idade e mais velhos. A segurança e eficácia de eladocagene exuparvovec nestes doentes ainda não foi estabelecida. Os dados atualmente disponíveis são descritos na secção 5.1. Não deve ser considerado qualquer ajuste de dosagem.

Insuficiência renal e hepática
A segurança e eficácia de eladocagene exuparvovec em doentes com insuficiência renal e hepática não foram avaliadas.

Imunogenicidade
Não existem dados de segurança ou eficácia para doentes cujos títulos de anticorpos de pré-tratamento para anti-AAV2 é > 1:50 (ver secção 4.4).

Modo de administração

Via intraputaminal.

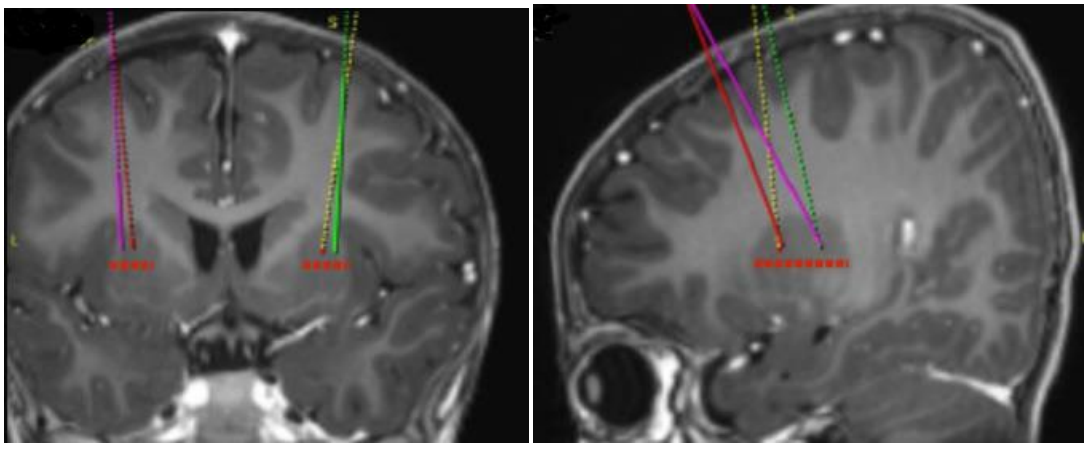
Preparação
Upstaza é uma solução para perfusão esterilizada que requer descongelação e preparação pela farmácia do hospital antes da administração.

Para instruções detalhadas acerca da preparação, administração, medidas a tomar em caso de exposição acidental e eliminação de Upstaza, ver secção 6.6.

Administração neurocirúrgica
Upstaza é disponibilizado num frasco para injetáveis de utilização única administrado por perfusão intraputaminal bilateral numa sessão cirúrgica em dois locais por putâmen. São realizadas quatro perfusões separadas de igual volume no putâmen anterior direito, putâmen posterior direito, putâmen anterior esquerdo e putâmen posterior esquerdo.
Para instruções sobre a preparação da perfusão de Upstaza na sala de cirurgia, ver secção 6.6.

Os locais alvo de perfusão são definidos de acordo com a prática padrão de neurocirurgia estereotáxica. Eladocagene exuparvovec é administrado como perfusão bilateral (2 perfusões por putâmen) com uma cânula intracraniana. Os 4 alvos finais para cada trajetória devem ser definidos como 2 mm dorsais (acima) dos pontos alvo anterior e posterior no plano horizontal médio (Figura 1).

Figura 1 Quatro pontos alvo de locais para perfusão



- Depois de concluído o registo estereotáxico, deve ser marcado o ponto de entrada no crânio. Deve ser realizado o acesso cirúrgico através do osso do crânio e dura-máter.

- A cânula de perfusão é colocada no ponto de designação no putâmen utilizando ferramentas estereotáxicas com base nas trajetórias planeadas. De notar, a colocação da cânula de perfusão e a realização da mesma é feita separadamente para cada putâmen.

- Eladocagene exuparvovec é perfundido a uma taxa de 0,003 ml/min em cada um dos 2 pontos alvo em cada putâmen; São perfundidos 0,08 ml de Upstaza por local putaminal resultando em 4 perfusões com um volume total de 0,320 ml (ou $1,8 \times 10^{11}$ vg).

- Começando com o primeiro local alvo, a cânula é inserida através de um orifício de trepanação no putâmen e depois retirada lentamente, distribuindo os 0,08 ml de Upstaza ao longo da trajetória planeada para otimizar a distribuição no putâmen.

- Após a primeira perfusão, a cânula é retirada e, em seguida, re-inserida novamente no seguinte ponto alvo, repetindo o mesmo procedimento para os outros 3 pontos alvo (anteriores e posteriores de cada putâmen).

- Depois dos procedimentos padrão neurocirúrgicos de encerramento, o doente é então submetido a uma imagiologia cerebral pós-operatória (ressonância magnética [RM] ou tomografia computadorizada [TC]) para garantir que não existam complicações (ou seja, hemorragias).

- O doente tem de permanecer nas imediações do hospital onde o procedimento foi realizado durante um mínimo de 48 horas após o procedimento. O doente pode regressar a casa, após o procedimento, com base na opinião do médico responsável pelo tratamento. Os cuidados de pós-tratamento devem ser geridos pelo neurocirurgião e neurologista de referência. O doente deverá ter um seguimento 7 dias após a cirurgia para garantir que não surgiram quaisquer complicações. Deverá ter lugar uma segunda consulta de seguimento 2 semanas mais tarde (ou seja, 3 semanas após a cirurgia) para monitorizar a recuperação pós-cirúrgica e a ocorrência de acontecimentos adversos.

- Será oferecida aos doentes a possibilidade de serem inscritos num registo por forma a avaliar melhor a segurança e eficácia a longo prazo do tratamento em condições normais de prática clínica.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Devem ser sempre utilizadas técnicas asséticas adequadas para preparação e perfusão de eladocagene exuparvovec.

Monitorização

Os doentes sujeitos a terapêutica genética devem ser acompanhados de perto quanto a complicações relacionadas com o procedimento, complicações relacionadas com a sua doença subjacente e riscos associados à anestesia geral durante o período perioperatório. Os doentes podem experienciar exacerbações de sintomas da sua deficiência AADC subjacente como resultado da cirurgia e anestesia (ver secção 4.8).

Os sintomas autonómicos e serotoninérgicos de AADC podem persistir após o tratamento com eladocagene exuparvovec.

Rastreabilidade
De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Imunogenicidade

Não está disponível experiência com eladocagene exuparvovec em doentes com títulos de anticorpos anti-AAV2 > 1:50 antes do tratamento.

Vazamento de líquido cefalorraquidiano

Os vazamentos de líquido cefalorraquidiano (LCR) ocorrem quando existem lacerações ou orifícios nas meninges que envolvem o cérebro ou espinal medula, permitindo que o LCR escape.
Upstaza é administrado por perfusão intraputaminal bilateral utilizando orifícios de trepanação, portanto, pode ocorrer vazamento LCR durante o período pós-operatório. Os doentes submetidos a tratamento com eladocagene exuparvovec devem ser cuidadosamente monitorizados após a administração em relação a vazamentos de LCR, particularmente em relação ao risco de meningite e encefalite.

Discinesia

Os doentes com deficiência AADC podem ter maior sensibilidade à dopamina devido à sua deficiência crónica de dopamina. Foi reportada discinesia em 26/30 doentes após tratamento com eladocagene exuparvovec (ver secção 4.8). A ocorrência de discinesia deve-se à sensibilidade à dopamina e começa geralmente 1 mês após a administração de terapia genética e diminui gradualmente ao longo de vários meses. Eventos de discinesia foram controlados com cuidados médicos de rotina, tais como tratamento antidopaminérgicos (por exemplo, risperidona) (ver secção 5.1).

Risco de derramamento viral

O risco de derramamento é considerado baixo devido a uma distribuição sistémica muito limitada de eladocagene exuparvovec (ver secção 5.2). Como medida de precaução, os doentes/prestadores de cuidados devem ser aconselhados a manusear os resíduos gerados provenientes de pensos e/ou quaisquer secreções (lágrimas, sangue, secreções nasais e LCR) de forma adequada, o que pode incluir armazenamento de resíduos em sacos selados antes da eliminação e utilização de luvas para mudança de pensos e eliminação de resíduos por parte dos doentes/prestadores de cuidados. Estas precauções de manuseamento devem ser seguidas durante 14 dias após a administração de eladocagene exuparvovec. Recomenda-se que os doentes/prestadores de cuidados utilizem luvas para as mudanças de penso e eliminação de resíduos, especialmente em caso de gravidez, amamentação ou imunodeficiência dos prestadores de cuidados.

Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Os doentes tratados com Upstaza não podem doar sangue, órgãos, tecidos e células para transplante.

Conteúdo em sódio e potássio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente "isento de potássio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Não é esperada interação devido à distribuição sistémica muito limitada de eladocagene exuparvovec.

Vacinação

Não houve registo de interação entre a vacinação geral e a administração de terapia genética. O profissional de saúde deve determinar se é necessário ajustar o calendário de vacinação do doente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Com base na falta de exposição sistémica e biodistribuição desprezável nas gónadas, o risco de transmissão germinal é baixo.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de eladocagene exuparvovec em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos sobre reprodução animal com eladocagene exuparvovec (ver secção 5.3).

Amamentação

Desconhece-se se eladocagene exuparvovec é excretado no leite humano.
Eladocagene exuparvovec não é absorvido de forma sistémica após a administração intraputaminal, e não é esperado nenhum efeito sobre os recém-nascidos/lactentes.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados clínicos ou não clínicos sobre o efeito de eladocagene exuparvovec na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As informações de segurança foram observadas em 3 estudos clínicos em regime aberto nos quais foi administrado eladocagene exuparvovec a 30 doentes com deficiência AADC com idades entre os 19 meses e os 8,5 anos na altura da dosagem. Os doentes foram seguidos durante um período mediano de 59,3 meses (mínimo de 11,8 meses até um máximo de 5,7 anos). Vinte e seis doentes tratados nos estudos clínicos inscritos num estudo de seguimento de longa duração. A duração do seguimento a partir da altura da terapia genética foi de 27,2 a 126,5 meses (aproximadamente 2 a 10,5 anos).
A reação adversa mais frequente foi discinesia; foi relatada em 26 (86,7%) doentes e foi prevalente durante os primeiros 2 meses pós-tratamento.

Lista tabular das reações adversas

As reações adversas são apresentadas na Tabela 1. As reações adversas são classificadas por classe de sistemas de órgãos e convenção da MedDRA sobre a frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1 000, <1/100), raros (≥1/10 000, <1/1 000), muito raros (<1/10 000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 Reações adversas que ocorreram em ≥ 2 doentes em 3 estudos clínicos em regime aberto (n = 30)

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição		Distúrbios alimentares

Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia inicial	Irritabilidade
Doenças do sistema nervoso	Discinesia	
Doenças gastrointestinais		Hipersecreção salivar

Tabela 2 Reações adversas relacionadas com a neurocirurgia que ocorreram em ≥ 2 doentes em 3 estudos clínicos abertos (n=30)

Categoria da reação adversa	**Muito frequentes**
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia
Doenças do sistema nervoso	Vazamento de líquido cefalorraquidiano[a]

[a] Pode incluir pseudomeningocele

Tabela 3 Reações adversas relacionadas com a anestesia e o pós-operatório em ≥ 2 doentes no prazo de ≤ 2 semanas após administração, em 3 estudos clínicos abertos (n=30)

Categoria de reação adversa	**Muito frequentes**	**Frequentes**
Infecções e infestações	Pneumonia	Gastroenterite
Doenças de metabolismo e da nutrição	Hipocalemia	
Perturbações do foro psiquiátrico	Irritabilidade	
Doenças do sistema nervoso		Discinesia
Cardiopatias		Cianose
Vasculopatias	Hipotensão	Choque hipovolémico
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Insuficiência respiratória
Doenças gastrointestinais	Hemorragia gastrointestinal superior, diarreia	Ulceração oral
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Úlcera de decúbito	Dermatite das fraldas, erupção cutânea
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia Sons respiratórios anormais	Hipotermia
Procedimentos cirúrgicos e médicos		Extração de dentes

Descrição de reações adversas selecionadas

Discinesia
Eventos de discinesia foram relatados em 26 (86,7%) participantes (ver secção 4.4).
Dos 37 eventos de discinesia, 35 eventos foram ligeiros a moderados e 2 foram graves. A maioria dos eventos foram resolvidos em cerca de 2 meses e a totalidade destes foi resolvida no prazo de 7 meses desde o início do sintoma. A média de tempo para o início de eventos de discinesia foi 25 dias após receber terapia genética. Os eventos de discinesia foram geridos com cuidados médicos de rotina, tais como tratamento antidopaminérgico.
Em contexto de pós-comercialização, foram registados eventos de discinesia com tempo de resolução superior a 7 meses.

Imunogenicidade
Doentes com títulos de anticorpos anti-AAV2 <1:1200 puderam participar em estudos clínicos. Contudo, antes do tratamento, todos os doentes que receberam eladocagene exuparvovec tinham títulos anti-AAV2 a 1:50 ou menos. Após o tratamento, a maior parte dos participantes (n = 20) foram

positivos para anticorpos anti-AAV2 pelo menos, uma vez nos primeiros 12 meses. Em geral, os níveis de anticorpos estabilizaram ou diminuíram ao longo do tempo. Não houve programa de acompanhamento específico para detetar as potenciais reações de imunogenicidade em nenhum dos estudos clínicos, mas a presença de anticorpos anti-AAV2 nos estudos clínicos não foi reportada como estando associada a um aumento da gravidade, número de reações adversas, ou diminuição da eficácia. Não está disponível experiência com eladocagene exuparvovec em doentes com níveis de anticorpos anti-AAV2 > 1:50 antes do tratamento.
A resposta imunitária para o transgene e resposta imunitária celular não foram medidas.

Vazamento de líquido cefalorraquidiano
Três doentes que receberam eladocagene exuparvovec nos estudos clínicos registaram vazamento de líquido cefalorraquidiano. Um doente reportou dois eventos em separado como eventos adversos graves potencialmente relacionados com o procedimento cirúrgico considerando que todos os outros eventos não foram graves.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

O risco de sobredosagem é improvável devido à administração controlada e neurocirúrgica. Não existe experiência clínica com sobredosagem de eladocagene exuparvovec. Em caso de overdose, é aconselhado tratamento sintomático e de suporte, conforme for considerado necessário pelo médico responsável pelo tratamento. Recomenda-se a observação clínica cuidadosa e a monitorização dos parâmetros laboratoriais (incluindo hemograma completo com diferencial, e painel metabólico exaustivo) para resposta imunitária sistémica. Para instruções em caso de exposição acidental, ver secção 6.6.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do trato alimentar e metabolismo, enzimas; código ATC: A16AB26

Mecanismo de ação

A deficiência de AADC é um erro inato da biossíntese de neurotransmissores com uma hereditariedade recessiva autossómica no gene da dopa descarboxilase (*DDC*). O gene *DDC* codifica a enzima AADC que converte L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) em dopamina. As mutações no gene *DDC* resultam na redução ou ausência de atividade da enzima AADC, causando uma redução dos níveis de dopamina e a falha da maioria dos doentes com deficiência de AADC em alcançar marcos de desenvolvimento.

Eladocagene exuparvovec é uma terapia genética com base no vetor AAV2 recombinante contendo o ADNc humano para o gene *DDC*. Após a perfusão no putâmen, o medicamento resulta na expressão da enzima AADC e subsequente produção de dopamina, e consequentemente, desenvolvimento da função motora em doentes com deficiência de AADC tratados.

Efeitos farmacodinâmicos

Absorção de L 6 [^{18}F] fluoro 3, 4-dihidroxifenilalanina (^{18}F-DOPA) no sistema nervoso central (SNC)
A medição da absorção de ^{18}F-DOPA no putâmen através de tomografia por emissão de positrões (PET) após o tratamento é uma medição objetiva daprodução de dopamina de novo no cérebro e avalia o sucesso e a estabilidade da transdução do gene *DDC* ao longo do tempo. A maioria dos doentes demonstraram um pequeno aumento sustentado da absorção específica por PET. Foi evidente um aumento logo aos 6 meses, foi ainda maior ao fim de 12 meses após o tratamento, e sustentado pelo menos durante 5 anos.

Tabela 4 Variação percentual a partir da situação basal na absorção de ^{18}F-DOPA após tratamento com Eladocagene Exuparvovec (Estudos AADC-010 e AADC-011)

Ponto temporal	**Mês 12 (n=19)**	**Mês 24 (n=17)**	**Mês 60 (n=11)**
Absorção específica por PET **Variação % a partir da situação basal**	220,3	261,39	287,88

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia da terapia genética de eladocagene exuparovec foi avaliada em 2 estudos clínicos (AADC-010, AADC-011). Juntos, estes 2 estudos incluíram 22 doentes com deficiência grave de AADC, diagnosticada pela diminuição do ácido homovanílico e ácido 5-hidroxindolacético e níveis elevados de L-DOPA no LCR, a presença de mutação genética *DDC* em ambos os alelos, e a presença de sintomas clínicos de deficiência de AADC (incluindo atraso no desenvolvimento, hipotonia, distonia, e crise oculógira [OGC]). Estes doentes não atingiram objetivos de desenvolvimento motor na situação basal incluindo a capacidade de se sentar, colocar de pé ou caminhar, compatíveis com o fenótipo grave. Os doentes foram tratados com uma dose total de $1,8 \times 10^{11}$ vg (N = 13) ou $2,4 \times 10^{11}$ vg (N = 9) durante uma única sessão de operação. Os resultados de eficácia e parâmetros de segurança foram semelhantes entre as 2 doses.
Os dados além dos pontos temporais do Mês 60 e do Mês 12 no Estudo AADC-010 e no Estudo AADC-011, respetivamente, foram recolhidos no Estudo AADC-1602 de seguimento de longo prazo conforme indicado abaixo, com uma data-limite de dados de 16 de junho de 2023.
O estudo AADC-CU/1601 foi realizado com o tratamento de um antigo processo de fabrico. Este estudo incluiu 8 participantes e demonstrou resultados semelhantes aos benefícios que se mantiveram até 126,5 meses.

Função motora
O alcance de um objetivo motor importante foi proveniente da Escala de Desenvolvimento Motor de Peabody, versão 2 (Peabody Developmental Motor Scale, PDMS-2). A PDMS-2 é uma avaliação do desenvolvimento motor de uma criança até à idade de desenvolvimento de 5 e avalia a motricidade grossa e fina, e com itens que confirmam especificamente os marcos motores alcançados. Os itens de motricidade de PDMS-2 foram escolhidos para determinar o número de doentes que alcançaram, pelo menos, os seguintes objetivos motores (Domínio do requisito – pontuação de 2): 1) controlo total da cabeça (sentar-se apoiado nas suas ancas e mantendo a cabeça alinhada enquanto vai rodando a cabeça para seguir um brinquedo durante 8 segundos), 2) sentar-se sem ajuda (sentar sem ajuda e manter o equilíbrio sentado durante 60 segundos), 3) manter-se de pé com apoio (dar pelo menos 4 passos alternados, quer no mesmo lugar quer para a frente, com as mãos do avaliador colocadas à volta do tronco da criança) e 4) caminhar com auxílio (caminhar pelo menos 2, 3 m com passos alternados, com o avaliador ao lado do doente e agarrando-lhe apenas uma das mãos).

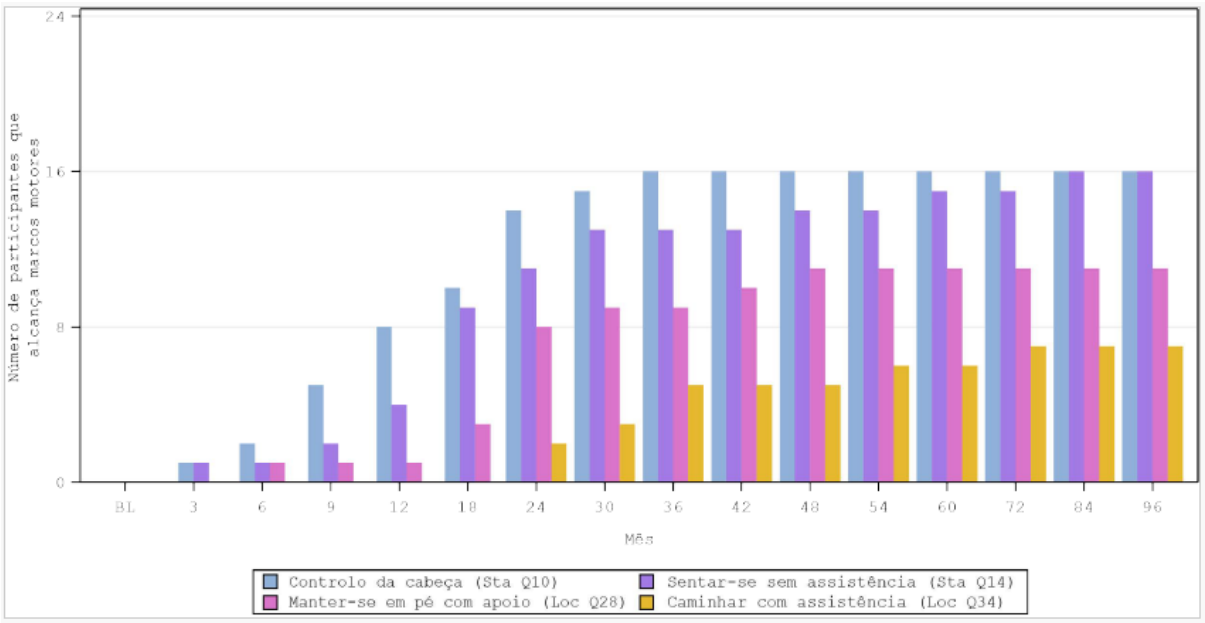
A tabela 5 resume a análise primária, que avaliou o número de doentes que demonstrou a aquisição dos principais marcos motores (Domínio dos requisitos) aos 24 meses, 60 meses e 96 meses após terapia genética.

O tratamento com eladocagene exuparvovec demonstrou a aquisição de marcos motores observados logo aos 3 meses após cirurgia. O alcance dos principais marcos motores continuou ou manteve-se para além de 24 meses e até 96 meses, correspondendo a seguimento de 8 anos (Figura 2).

Tabela 5 **Número cumulativo de participantes que atingiram novos marcos motores PDMS-2 (domínio dos requisitos) no mês 24, mês 60 e mês 96) (Estudos AADC-010, AADC-011 e AADC-1602; N=22)**

	Número de participantes (%)		
Marco Motor / Mês	**Mês 24**	**Mês 60**	**Mês 96**
Controlo total da cabeça	14 (64)	16 (73)	16 (73)
Sentar-se sem ajuda	11 (50)	15 (68)	16 (73)
Manter-se de pé com apoio	8 (36)	11 (50)	11 (50)
Caminhar com auxílio	2 (9)	6 (27)	7 (32)

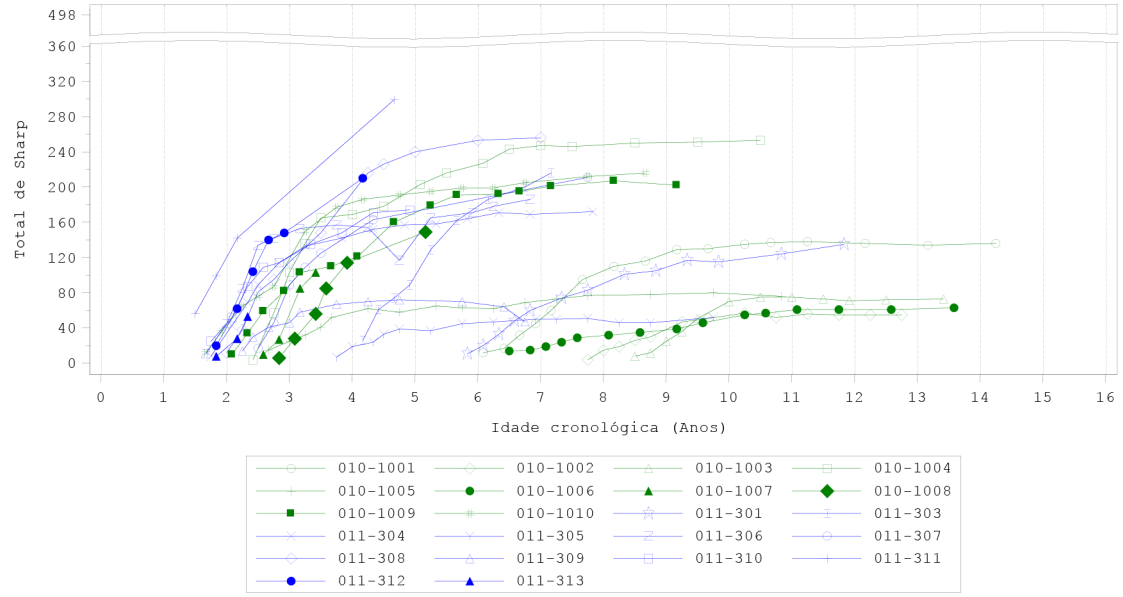
Figura 2 **Número cumulativo de participantes que demonstraram (domínio do requisito) até ao Mês 96 (Estudos AADC-010, AADC-011 e AADC-1602)**



Pontuação total PDMS-2

A pontuação total PDMS-2 foi medida como um parâmetro de avaliação secundário durante os estudos clínicos. As pontuações máximas PDMS-2 são 450-482, consoante a idade (<12 meses ou > 12 meses). Todos os participantes tratados com eladocagene exuparvovec mostraram aumentos desde a situação basal em pontuações totais médias PDMS-2 ao longo do tempo, com alguns benefícios observados logo aos 3 meses (Figura 3). No ponto temporal de 24 meses, a média dos mínimos quadrados (LS) de alteração desde a situação basal na pontuação total de PDMS-2 foi 111,2 pontos. A melhoria da situação basal na pontuação total de PDMS-2 aconteceu logo aos 12 meses após o tratamento (77,6 pontos) e foi mantida durante 60 meses (139,0 pontos) e 96 meses (141,6). Os doentes que receberam eladocagene exuparvovec numa idade mais jovem demonstraram uma resposta ao tratamento mais rápida e parecem ter atingido um nível final superior.

Figura 3 **Pontuações totais médias PDMS-2 por consulta – desde o Mês 96 (Estudos AADC-010, AADC- 011 e AADC-1602; N=22)**



Os seguintes dados foram recolhidos como parâmetros secundários nos estudos clínicos.

Aptidões cognitivas e de comunicação
Bayley-III, uma avaliação padrão de cognição, linguagem, e desenvolvimento motor para bebés e crianças (1-42 meses de idade) foi utilizada nos Estudos AADC-10 e AADC-11para avaliar o desenvolvimento cognitivo e de linguagem. A subescala da linguagem consiste em comunicações recetivas e expressivas.

Ao longo do tempo, todos os participantes revelaram um aumento gradual e sustentado na pontuação total média de linguagem, que é a classificação combinada para as subescalas de comunicação recetiva e expressiva. A pontuação total média residual para a subescala cognitiva na situação basal foi de 12,41 (N=22). A alteração da média da subescala da linguagem a partir da situação basal na pontuação cognitiva demonstrou um aumento de 12,3 no Mês 12, 16,4 no Mês 24 e 23,6 no Mês 60. A pontuação total residual média para a subescala da linguagem na situação basal foi de 18,09 (N=22). A alteração média da subsescala da linguagem na pontuação da linguagem total demonstrou um aumento de 7,6 no Mês 12, 10,1 no Mês 24 e 14,9 no Mês 60.

Peso corporal
Dezoito de 19 participantes (95%) mantiveram (47%, 9 participantes) ou aumentaram (47%, 9 participantes) o seu peso corporal durante um período de 12 meses com base no gráfico de crescimento específico do sexo e idade.

Redução do tónus muscular (hipotonia), distonia dos membros, distonia provocada por estímulos
Após a terapia genética, a percentagem de participantes com sintomas de perda de tónus muscular (hipotonia) diminuiu de 80,0% na situação basal (N=20) para 41,2% no Mês 12 (N = 17). Nenhum participante experenciou distonia dos membros e distonia provocada por estímulos 12 meses após o tratamento, comparativamente a 70,0% dos participantes na situação basal (N = 20), respetivamente.

Episódios de OGC
Após a terapia genética, a duração de episódios OGC foi reduzida e sustentada ao longo do tempo e até 12 meses após o tratamento. O tempo médio em OGC foi de 11,90 horas/semana na situação basal (N=21). Este tempo foi reduzido após tratamento em 1,39 horas por semana no Mês 3 (N=19) e em 4,82 horas por semana no Mês 12 (N=6).

A magnitude do efeito de eladocagene exuparvovec nos sintomas autonómicos da deficiência de AADC não foi avaliada sistematicamente.

Circunstâncias excecionais

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença. A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não foram realizados estudos de farmacocinética com eladocagene exuparvovec. Eladocagene exuparvovec é perfundido diretamente no cérebro e não foi demonstrado que se distribua fora do SNC.

Distribuição

A biodistribuição do vetor viral AAV2-hAADC no sangue e urina foi medida nos participantes utilizando um ensaio quantitativo validado da reação em cadeia da polimerase em tempo real. Num participante tratado com eladocagene exuparvovec, foram detetados níveis muito baixos de urina muito abaixo das concentrações do tratamento no Mês 6.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos em animais para avaliar os efeitos de eladocagene exuparvovec na carcinogénese, mutagénese ou compromisso da fertilidade. Não foram observados efeitos toxicológicos nos órgãos reprodutivos masculinos ou femininos em estudos com animais.

Não foi apresentada toxicidade em ratos até 6 meses após a perfusão bilateral no putâmen em doses 21 vezes superiores à dose terapêutica para humanos numa base de vg por unidade de peso cerebral (g).

Estudos em ratos não indicaram derramamento viral no sangue ou em quaisquer tecidos sistémicos exteriores ao compartimento do SNC, exceto LCR no dia 7em que foi positivo (cópias/µg ADN) no estudo de toxicologia de 6 meses. Quando testados em pontos temporais subsequentes (dia 30, dia 90 e dia 180) todas as amostras deram resultados negativos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de potássio
Cloreto de sódio
Dihidrogenofosfato de potássio
Hidrogenofosfato dissódico
Poloxamero 188
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado e congelado

45 meses.

Após descongelação e abertura

Depois de descongelado, o medicamento não deve ser congelado novamente.
A seringa cheia preparada sob condições asséticas para entrega no local cirúrgico deve ser utilizada imediatamente; se não for utilizada imediatamente, pode ser armazenada à temperatura ambiente (abaixo dos 25ºC) e utilizada no prazo de 6 horas desde o início do descongelamento do medicamento.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar congelado a ≤ -65 °C.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior.
Para condições de conservação após a descongelação e abertura do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis em vidro de borossilicato Tipo I, com uma rolha de clorobutilo siliconizada com revestimento selado com uma tampa de alumínio/plástico.

Apresentação com um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cada frasco para injetáveis é apenas para uma única utilização. Este medicamento deve ser perfundido apenas com a cânula ventricular SmartFlow.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Este medicamento contém vírus geneticamente modificados. Durante a preparação, administração e eliminação, deve ser utilizado equipamento de proteção pessoal (incluindo bata, óculos de proteção, máscara e luvas) ao manusear eladocagene exuparvovec e os materiais que tenham estado em contacto com a solução (resíduos sólidos e líquidos).

Descongelação na farmácia do hospital

- Upstaza é entregue na farmácia congelado e tem de ser mantido na embalagem exterior a ≤ -65 °C até ser preparado para utilização.
- Upstaza deve ser manuseado de forma assética em condições estéreis.
- Permita que o frasco para injetáveis de Upstaza descongele na posição vertical à temperatura ambiente até que o conteúdo esteja completamente descongelado. Inverta suavemente o frasco para injetáveis aproximadamente 3 vezes, NÃO agite.
- Inspecione Upstaza após a mistura. Se forem visíveis partículas, turvação, ou descoloração, não utilize o medicamento.

Preparação antes da administração

- Transfira o frasco para injetáveis, seringa, agulha, tampa da seringa, sacos estéreis, ou invólucros estéreis em conformidade com o procedimento hospitalar para transferência e utilização da seringa cheia na sala de cirurgia planeada, e etiqueta para o armário de segurança biológica (Biological Safety Cabinet, BSC). Utilize luvas estéreis e outro equipamento de proteção pessoal (incluindo bata, óculos de proteção e máscara) de acordo com o procedimento normal para trabalho BSC.

- Abra a seringa de 1 ml ou 5 ml [seringas de polipropileno de 1 ml ou 5 ml, com êmbolo de elastómero sem látex, lubrificado com óleo de silicone de utilização médica] e etiquetar como a seringa cheia de medicamento de acordo com o procedimento de farmácia e regulamento local.
- Fixe a agulha de calibre 18 ou 19 [agulhas com filtro de 5-µm em aço inoxidável, de 1,5 polegadas de calibre 18 ou 19] na seringa.
- Retire o volume total do frasco para injetáveis de Upstaza para a seringa. Inverta o frasco para injetáveis e seringa e retire parcialmente ou ajuste o ângulo da agulha conforme necessário para maximizar a recuperação de medicamento.
- Retire o ar na seringa para que a agulha seja esvaziada de medicamento. Retire cuidadosamente a agulha da seringa de 1 ml ou 5 ml contendo Upstaza. Purgue o ar da seringa até que não haja nenhuma bolha de ar e, em seguida, feche com uma tampa de seringa.
- Embrulhe a seringa num saco de plástico estéril (ou vários sacos com base no procedimento padrão do hospital) e coloque num recipiente secundário adequado (por ex., refrigerador em plástico duro) para entrega na sala de cirurgia à temperatura ambiente. A utilização da seringa (ou seja, ligar a seringa à bomba da seringa e iniciar a purga da cânula) deve começar no prazo de 6 horas após o início do descongelamento do medicamento.

Administração na sala de cirurgia

- Ligue firmemente a seringa contendo Upstaza à cânula ventricular SmartFlow.
- Instale a seringa de Upstaza numa bomba de perfusão de seringa compatível com a seringa de 1 ml ou 5 ml. Bombeie Upstaza com a bomba de perfusão a 0,003 ml/min até que a primeira gota de Upstaza seja visível na ponta da agulha. Pare e aguarde até estar pronto para perfusão.

Precauções a tomar para a eliminação ou exposição acidental do medicamento

- Deve ser evitada a exposição acidental a Upstaza, incluindo o contacto com a pele, olhos, e membranas mucosas.
- Em caso de exposição da pele, a área afetada tem de ser completamente limpa com sabão e água durante pelo menos 5 minutos. Em caso de exposição dos olhos, a área afetada tem de ser enxaguada abundantemente com sabão e água durante pelo menos 5 minutos.
- Em caso de ferimento por punção, a área afetada tem de ser minuciosamente limpa com água e sabão e/ou um desinfetante.
- O eladocagene exuparvovec que não tenha sido utilizado e/ou os respetivos resíduos devem ser eliminados de acordo com as diretrizes locais sobre o manuseamento de resíduos farmacêuticos. Qualquer potencial derramamento deve ser limpo com gaze absorvente e desinfetado com uma solução à base de lixívia e a seguir com toalhitas à base de álcool.
- Após a administração, o risco de derramamento é considerado baixo. Recomenda-se que os prestadores de cuidados e as famílias do doente sejam aconselhados e sigam as precauções adequadas de manuseamento de fluidos corporais e resíduos do doente durante 14 dias após a administração de eladocagene exuparvovec (ver secção 4.4).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1653/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de julho de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

MassBiologics South Coast
1240 Innovation Way
Fall River
MA 02720
Estados Unidos

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Upstaza em cada Estado-Membro, o Titular da AIM tem de acordar o conteúdo e formato do material educativo (isto é, Guia Cirúrgico e Manual de Farmácia) incluindo os meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade nacional competente.

O titular da AIM deve garantir que Upstaza é distribuído nos centros de tratamento selecionados a efetuar a administração do medicamento onde terá sido entregue ao pessoal qualificado os materiais educativos, incluindo o Guia Cirúrgico Upstaza e o Manual de Farmácia.

Os centros de tratamento serão selecionados com base nos seguintes critérios:
- Presença de ou afiliação com um neurocirurgião experiente em neurocirurgias estereotáxicas e capaz de administrar Upstaza;
- Presença de uma farmácia clínica capaz de manusear e preparar medicamentos de terapia genética baseada em vetores virais adeno-associados;
- Congeladores de temperatura ultra baixa (≤ -65 °C) disponíveis na farmácia do centro de tratamento para armazenamento do tratamento.

Deve ser também disponibilizada formação e instruções de manuseamento e eliminação segura dos materiais afetados durante 14 dias após a administração do medicamento juntamente com informações relativas à exclusão de doação de sangue, órgãos, tecidos e células para transplante após a administração de Upstaza.

Devem ser materiais educativos ao pessoal qualificado (ou seja, neurologistas, neurocirurgiões e farmacêuticos) nos centros de tratamento, incluindo:
- Resumo das Características do Medicamento aprovado.
- Formação sobre administração de Upstaza, incluindo descrição de equipamento e materiais necessários e procedimentos estereotáxicos necessários para realizar a administração de Upstaza. O Guia Cirúrgico Upstaza visa assegurar a correta utilização do medicamento de forma a minimizar os riscos associados com o procedimento de administração incluindo vazamento de líquido cefalorraquidiano.
- Formação de farmácia incluindo informações sobre receção, armazenamento, dispensa, preparação, devolução e/ou destruição de Upstaza, e responsabilidade do medicamento.

Antes de marcar a intervenção, um representante da PTC Therapeutics irá rever o Guia Cirúrgico de Upstaza com o neurocirurgião e o Manual de Farmácia com o farmacêutico.

Devem ser fornecidos aos doentes e prestadores de cuidados os seguintes materiais, incluindo:
- Folheto informativo do doente, que deve estar também disponível em formatos alternativos (incluindo impressão completa e como ficheiro de áudio).
- Um cartão de alerta do doente para
  - Realçar as medidas de precaução para minimizar o risco de derramamento.
  - Realçar a importância das consultas de seguimento e comunicação de efeitos secundários ao médico do doente.
  - Informar os profissionais de saúde de que o doente recebeu terapia genética, e a importância da comunicação de eventos adversos.
  - Fornecer informações de contacto para notificação de eventos adversos.

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excecionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo AADC-1602 (Seguimento de ensaios clínicos) Para caracterizar posteriormente a eficácia e segurança a longo prazo de Upstaza em doentes com deficiência de descarboxilase de L-aminoácidos aromáticos humana (AADC) e com fenótipo grave, a MAH submeterá os resultados do estudo AADC-1602, um seguimento de 10 anos da população de doentes inscritos nos estudos clínicos AADC-CU/1601, AADC-010 e AADC-011.	Submissão anual a cada renovação anual Relatório final: 30 de dezembro 2032
Estudo PTC-AADC-MA-406 (Estudo com base em registo) Para caracterizar posteriormente a eficácia e segurança a longo prazo de Upstaza em doentes com deficiência de descarboxilase de L-aminoácidos aromáticos humana (AADC) e com fenótipo grave, a MAH realizará e submeterá os resultados do Estudo PTC-AADC-MA-406, um estudo observacional, multicêntrico e longitudinal de doentes tratados globalmente com o produto comercial, com base em dados de um registo, de acordo com o protocolo acordado.	Submissão anual a cada renovação anual

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Upstaza 2,8 × 10^{11} vetores genómicos (vg) /0,5 ml solução para perfusão
eladocagene exuparvovec

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada 0,5 ml de solução contém 2,8 × 10^{11} vetores genómicos de eladocagene exuparvovec

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloreto de potássio, cloreto de sódio, dihidrogenofosfato de potássio, hidrogenofosfato dissódico, poloxamero 188, água para preparações injetáveis. Para mais informações, consultar o folheto.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única por perfusão intraputaminal bilateral em dois locais por putâmen.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intraputaminal.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização única.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar congelado a ≤ -65 °C.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior.
Após a descongelação, utilizar o frasco para injetáveis no prazo de 6 horas. Não voltar a congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar o produto não utilizado.
Este medicamento contém vírus geneticamente modificados.
Eliminação em conformidade com as diretrizes locais relativas a resíduos farmacêuticos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1653/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vg/0,5 ml solução para perfusão
eladocagene exuparvovec
Via intraputaminal

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Upstaza 2,8 × 10^{11} vetores genómicos/0,5 ml solução para perfusão
eladocagene exuparvovec

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que você ou a sua criança tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de ser administrado este medicamento a si ou à criança, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico ou enfermeiro.
- Se você ou a criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico ou enfermeiro. Isto inclui quaisquer efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Upstaza e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de ser administrado Upstaza a si ou à criança
3. Como é dado Upstaza a si ou à criança
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Upstaza
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Upstaza e para que é utilizado

O que é Upstaza
Upstaza é um medicamento de terapia genética que contém a substância ativa eladocagene exuparvovec.

Para que é utilizado Upstaza
Upstaza é utilizado para o tratamento de doentes com idade igual ou superior a 18 meses, com uma deficiência da proteína denominada descarboxilase de L-aminoácidos aromáticos (AADC). Esta proteína é essencial para criar determinadas substâncias que o sistema nervoso do corpo necessita para funcionar corretamente.

A deficiência AADC é uma condição hereditária causada por uma mutação (alteração) no gene que controla a produção de AADC (também chamado *dopa descarboxilase* ou gene *DDC*). A condição impede o desenvolvimento do sistema nervoso da criança, o que significa que muitas das funções corporais não se desenvolvem corretamente durante a infância, incluindo o movimento, alimentação, respiração, fala e capacidade mental.

Como funciona Upstaza
A substância ativa em Upstaza, eladocagene exuparvovec, é um tipo de vírus designado por vírus adeno-associado que foi modificado para incluir uma cópia do gene *DDC* que funciona corretamente. Upstaza é administrado por perfusão (gotejamento) para dentro de uma área do cérebro chamada putâmen, onde é produzida AADC. O vírus adeno-associado permite que o gene *DDC* passe para dentro das células cerebrais. Desta forma, Upstaza permite que as células produzam AADC para que o corpo possa em seguida, criar as substâncias que o sistema nervoso precisa.

Os vírus adeno-associados utilizados para administrar o gene não provocam doenças nos humanos.

2. O que precisa de saber antes de ser administrado Upstaza a si ou à criança

Você ou a criança não receberá Upstaza:
- se você ou a criança tiver alergia a eladocagene exuparvovec ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

- Podem ocorrer movimentos bruscos incontroláveis ligeiros ou moderados (também chamado de discinesia) ou perturbações do sono (insónia) ou agravarem-se 1 mês após o tratamento com Upstaza e durar vários meses depois. O médico irá decidir se você ou a criança precisa de tratamento para estes efeitos.
- O médico irá monitorizá-lo a si ou à criança relativamente a complicações de tratamento com Upstaza, tais como o vazamento do fluido que envolve o cérebro, meningite ou encefalite.
- Nos dias que se seguem à cirurgia, o médico irá monitorizá-lo a si ou à criança relativamente a quaisquer complicações secundárias provenientes da cirurgia, da doença e da anestesia geral. Alguns destes sintomas da doença podem ser amplificados durante este período.
- Alguns sintomas específicos de deficiência AADC podem persisitir após tratamento, exemplos destes sintomas podem ter impacto no humor, transpiração e temperatura corporal.
- Após o tratamento, parte do medicamento pode entrar nos seus fluidos corporais ou da criança (por ex., lágrimas, sangue, secreções nasais, e fluido cerebrospinal; isto é conhecido como derramamento ("shedding"). Você ou a criança e o prestador de cuidados deste (especialmente se estiver grávida, a amamentar, ou com um sistema imunitário suprimido) devem usar luvas e colocar quaisquer pensos utilizados e outros resíduos de material com lágrimas e secreções nasais em sacos selados antes de os eliminar. Deve seguir estas precauções durante 14 dias.
- Você ou a criança não pode doar sangue, órgãos, tecidos, e células para transplante após tratamento com Upstaza. Isto porque Upstaza é um medicamento de terapia genética.

Crianças e adolescentes
Upstaza **não** foi estudado em crianças com menos de 18 meses de idade. Está disponível experiência limitada em crianças acima dos 12 anos de idade.

Outros medicamentos e Upstaza
Informe o médico se você ou a criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

O seu medico irá confirmar se você ou a criança pode receber vacinas infantis de rotina de forma normal ou se é necessário efetuar ajustes ao calendário.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Desconhecem-se os efeitos deste medicamento sobre a gravidez e o feto.

Upstaza não foi estudado em mulheres a amamentar.

Não existem informações sobre o efeito de Upstaza na fertilidade masculina ou feminina.

Upstaza contém sódio e potássio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente "isento de potássio".

3. Como administrar Upstaza a si ou à criança

- Upstaza será dado a si ou à criança no bloco operatório por neurocirurgiões com experiência em cirurgia ao cérebro.
- Upstaza é administrado sob anestesia. O neurocirurgião irá falar consigo sobre a anestesia e como esta será administrada.
- Antes de administrar Upstaza, o neurocirurgião irá fazer dois pequenos orifícios no seu crânio ou no da criança, um em cada lado.
- Upstaza irá então ser perfundido através destes orifícios em quatro locais do seu cérebro ou no da criança, numa área designada de putâmen.
- Após a perfusão, os dois orifícios serão fechados, e você ou a criança irá fazer um exame ao cérebro.
- Você ou a criança terá de ficar no ou perto do hospital durante alguns dias para o neurocirurgião monitorizar a recuperação e verificar quaisquer efeitos secundários da cirurgia ou anestesia.
- O médico irá vê-lo a si ou à criança no hospital duas vezes, uma vez por volta de 1 semana após a cirurgia, e, em seguida, 3 semanas após a cirurgia, para continuar a acompanhar a recuperação e para verificar quaisquer efeitos secundários da cirurgia e tratamento.

Se for administrado mais Upstaza a si ou à criança do que deveria
Como este medicamento é administrado a si ou à criança por um médico, é improvável que seja administrado demasiado a si ou à criança. Se isso ocorrer, o médico irá tratar os sintomas, conforme necessário.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico ou enfermeiro da criança.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Podem ocorrer os seguintes efeitos secundários com Upstaza:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- Insónia (dificuldade em dormir)
- Discinésia (movimentos bruscos incontroláveis)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- Dificuldades de alimentação
- Irritabilidade
- Aumento na produção de saliva

Podem ocorrer os seguintes efeitos secundários com a cirurgia para administrar Upstaza:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- Níveis baixos de glóbulos vermelhos (anemia)
- Vazamento do líquido que envolve o cérebro (chamado líquido cefalorraquidiano) (possíveis sintomas incluem dores de cabeça, náuseas e vómitos, dor no pescoço ou rigidez, alteração na audição, sentido de desequilíbrio, tonturas ou vertigens)

Podem ocorrer os seguintes efeitos secundários no período de 2 semanas após a cirurgia para administrar Upstaza, devido a efeitos da anestesia ou pós-cirurgia:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Pneumonia
- Nível baixo de potássio no sangue
- Irritabilidade
- Hipotensão (baixa pressão sanguínea)
- Hemorragia gastrointestinal, diarreia
- Escaras
- Febre
- Sons respiratórios anormais

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- Gastroenterite
- Discinesia (movimentos bruscos descontrolados)
- Cianose (descoloração azulada da pele causada por falta de oxigénio no sangue)
- Choque hipovolémico (grave perda de sangue ou fluídos corporais)
- Insuficiência respiratória
- Ulceração oral
- Dermatite da fralda, erupção cutânea
- Hipotermia (baixa temperatura corporal)
- Extração de dentes

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se você ou a criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o médico ou enfermeiro da criança. Inclui quaisquer possíveis efeitos secundários não descritos neste folheto. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Upstaza

As informações seguintes destinam-se apenas aos médicos.

Upstaza será conservado no hospital. Este tem de ser conservado e transportado congelado a ≤ -65 °C. Este é descongelado antes de utilizar e, uma vez descongelado, tem de ser utilizado no prazo de 6 horas. Não deve ser novamente congelado.
Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem após VAL.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Upstaza
- A substância ativa é eladocagene exuparvovec. Cada solução de 0,5 ml contém 2,8 x 10^{11} vetores genómicos de eladocagene exuparvovec.

Os outros componentes são: cloreto de potássio, cloreto de sódio, dihidrogenofosfato de potássio, hidrogenofosfato dissódico, poloxamero 188, água para preparações injetáveis (ver final da secção 2 "Upstaza contém sódio e potássio").

Qual o aspeto de Upstaza e conteúdo da embalagem

Upstaza é uma solução para perfusão transparente a ligeiramente opaca, incolor a esbranquiçada, fornecida num frasco para injetáveis de vidro transparente.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
PTC Therapeutics International Limited
70 Sir John Rogerson's Quay

Dublin 2
Irlanda

Fabricante
Almac Pharma Services (Irlanda) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, Co. de Louth, A91 P9KD
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez

Este medicamento foi autorizado em 'circunstâncias excecionais'. Isto significa que, devido à raridade desta doença, foi impossível obter informação completa sobre este medicamento.
A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) irá rever, todos os anos, toda e qualquer informação que surja sobre este medicamento e este folheto será atualizado conforme necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções acerca da preparação, administração, medidas a tomar em caso de exposição acidental e eliminação de Upstaza

Cada frasco para injetáveis é apenas para uma única utilização. Este medicamento deve ser perfundido apenas com a cânula ventricular SmartFlow.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Este medicamento contém vírus geneticamente modificados. Durante a preparação, administração e eliminação, deve ser utilizado equipamento de proteção pessoal (incluindo bata, óculos de proteção, máscara e luvas) ao manusear eladocagene exuparvovec, bem como os materiais que possam ter estado em contacto com a solução (resíduos sólidos e líquidos).

Descongelação na farmácia do hospital

- Upstaza é entregue na farmácia congelado e tem de ser mantido na embalagem exterior a ≤ -65 °C até ser preparado para utilização.
- Upstaza deve ser manuseado de forma assética em condições estéreis.
- Permita que o frasco para injetáveis de Upstaza descongele na posição vertical à temperatura ambiente até que o conteúdo esteja completamente descongelado. Inverta suavemente o frasco para injetáveis aproximadamente 3 vezes; NÃO agite.

- Inspecione Upstaza após a mistura. Se forem visíveis partículas, turvação, ou descoloração, não utilize o medicamento.

Preparação antes da administração

- Transfira o frasco para injetáveis, seringa, agulha, tampa da seringa, sacos estéreis, ou invólucros estéreis em conformidade com o procedimento hospitalar para transferência e utilização da seringa cheia na sala de cirurgia planeada, e etiqueta para o armário de segurança biológica (Biological Safety Cabinet, BSC). Utilize luvas estéreis e outro equipamento de proteção pessoal (incluindo bata, óculos de proteção e máscara) de acordo com o procedimento normal para trabalho BSC.
- Abra a seringa de 1 ml ou 5 ml [seringas de polipropileno de 1 mL ou 5 ml, com êmbolo de elastómero sem látex, lubrificado com óleo de silicone de utilização médica] e etiquetar como a seringa cheia de medicamento de acordo com o procedimento de farmácia e regulamento local.
- Fixe a agulha de calibre 18 ou 19 [agulhas com filtro de 5-µm em aço inoxidável, de 1,5 polegadas de calibre 18 ou 19] na seringa.
- Retire o volume total do frasco para injetáveis de Upstaza para a seringa. Inverta o frasco para injetáveis e seringa e retire parcialmente ou ajuste o ângulo da agulha conforme necessário para maximizar a recuperação de medicamento.
- Retire o ar na seringa para que a agulha seja esvaziada de medicamento. Retire cuidadosamente a agulha da seringa de 1 ml ou 5 ml contendo Upstaza. Purgue o ar da seringa até que não haja nenhuma bolha de ar e, em seguida, feche com uma tampa de seringa.
- Embrulhe a seringa num saco de plástico estéril (ou vários sacos com base no procedimento padrão do hospital) e coloque num recipiente secundário adequado (por ex., refrigerador em plástico duro) para entrega na sala de cirurgia à temperatura ambiente. A utilização da seringa (ou seja, ligar a seringa à bomba da seringa e iniciar a purga da cânula) deve começar no prazo de 6 horas após o início do descongelamento do medicamento.

Administração na sala de cirurgia

- Ligue firmemente a seringa contendo Upstaza à cânula ventricular SmartFlow.
- Instale a seringa de Upstaza numa bomba de perfusão de seringa compatível com a seringa de 1 ml ou 5 ml. Bombeie Upstaza com a bomba de perfusão a 0,003 ml/min até que a primeira gota de Upstaza seja visível na ponta da agulha. Pare e aguarde até estar pronto para perfusão.

Precauções a tomar para a eliminação ou exposição acidental do medicamento

- Deve ser evitada a exposição acidental a eladocagene exuparvovec, incluindo o contacto com a pele, olhos, e membranas mucosas.
- Em caso de exposição da pele, a área afetada tem de ser completamente limpa com sabão e água durante pelo menos 5 minutos. Em caso de exposição dos olhos, a área afetada tem de ser enxaguada abundantemente com sabão e água durante pelo menos 5 minutos.
- Em caso de ferimento por punção, a área afetada tem de ser minuciosamente limpa com água e sabão e/ou um desinfetante.
- O eladocagene exuparvovec que não tenha sido utilizado e/ou os respetivos resíduos devem ser eliminados de acordo com as diretrizes locais sobre o manuseamento de resíduos farmacêuticos. Qualquer potencial derramamento deve ser limpo com gaze absorvente e desinfetado com uma solução à base de lixívia e a seguir com toalhitas à base de álcool.
- Após a administração, o risco de derramamento é considerado baixo. Recomenda-se que os prestadores de cuidados e as famílias do doente sejam aconselhados e sigam as precauções adequadas de manuseamento de fluidos corporais e resíduos do doente durante 14 dias após a administração de eladocagene exuparvovec (ver secção 4.4 RCM).

Posologia

O tratamento deve ser administrado num centro especializado em neurocirurgia estereotáxica, por um neurocirurgião qualificado, sob condições asséticas controladas.

Os doentes irão receber uma dose total de $1,8 \times 10^{11}$ vg administrada em quatro perfusões de 0,08ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (duas por putâmen).
A posologia é a mesma para a toda a população abrangida pela indicação.

Modo de administração

Via intraputaminal.

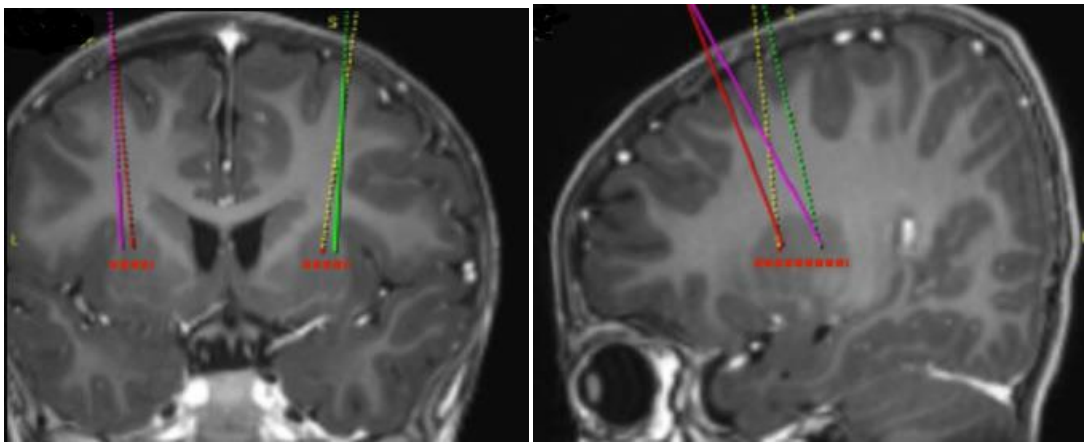
A administração de Upstaza pode causar vazamento de líquido cerebrospinal após a cirurgia. Os doentes submetidos a tratamento com Upstaza devem ser cuidadosamente monitorizados após a administração.

Administração neurocirúrgica
Upstaza é um frasco para injetáveis de utilização única administrado por perfusão intraputaminal bilateral administrado numa sessão cirúrgica em dois locais por putâmen. São realizadas quatro perfusões separadas de igual volume no putâmen anterior direito, putâmen posterior direito, putâmen anterior esquerdo e putâmen posterior esquerdo.

Siga os passos abaixo para administrar Upstaza:

- Os locais alvo de perfusão são definidos de acordo com a prática padrão de neurocirurgia estereotáxica. Upstaza é administrado como perfusão bilateral (2 perfusões por putâmen) com uma cânula intracraniana. Os 4 alvos finais para cada trajetória devem ser definidos como 2 mm dorsais (acima) dos pontos alvo anterior e posterior no plano horizontal médio (Figura 1).

Figura 1 Quatro pontos alvo de locais para perfusão



- Depois de concluído o registo estereotáxico, deve ser marcado o ponto de entrada no crânio. Deve ser realizado o acesso cirúrgico através do osso do crânio e dura-máter.

- A cânula de perfusão é colocada no ponto de designação no putâmen utilizando ferramentas estereotáxicas com base nas trajetórias planeadas. De notar, a colocação da cânula de perfusão e a realização da mesma é feita separadamente para cada putâmen.

- Upstaza é perfundido a uma taxa de 0,003 ml/min em cada um dos 2 pontos alvo em cada putâmen; São perfundidos 0,08 ml de Upstaza por local putaminal resultando em 4 perfusões com um volume total de 0,320 ml (ou $1,8 \times 10^{11}$ vg).

- Começando com o primeiro local alvo, a cânula é inserida através de um orifício de trepanação no putâmen e depois retirada lentamente, distribuindo os 0,08 ml de Upstaza ao longo da trajetória planeada para otimizar a distribuição no putâmen.

- Após a primeira perfusão, a cânula é retirada e, em seguida, inserida novamente no seguinte ponto alvo, repetindo o mesmo procedimento para os outros 3 pontos alvo (anteriores e posteriores de cada putâmen).

- Depois dos procedimentos padrão neurocirúrgicos de encerramento, o doente é então submetido a uma imagiologia cerebral pós-operatória (ressonância magnética [RM] ou tomografia computadorizada [TC]) para garantir que não existam complicações (ou seja, hemorragias).

- O doente tem de estar presente nas imediações do hospital onde o procedimento foi realizado durante um mínimo de 48 horas após o procedimento. O doente pode regressar a casa, após o procedimento, com base na opinião dos médicos responsáveis pelo tratamento. Os cuidados de pós-tratamento devem ser geridos pelo neurocirurgião e o neurologista de referência. O doente terá um primeiro seguimento 7 dias após a cirurgia para garantir que não surgiram quaisquer complicações. Deverá ter lugar uma segunda consulta de seguimento 2 semanas mais tarde (ou seja, 3 semanas após a cirurgia) para monitorizar a recuperação pós-cirúrgica e a ocorrência de acontecimentos adversos.

- Será oferecida aos doentes a possibilidade de serem inscritos num registo por forma a avaliar melhor a segurança e eficácia a longo prazo do tratamento em condições normais de prática clínica.