

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ genomuri vector (vg)/0,5 ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Eladocagen exuparvovec este un medicament pentru terapie genică care exprimă enzima umană L-amino acid decarboxilază aromatică (hAADC).

Acesta este un vector pe bază de virus adeno-asociat de serotip 2, recombinant, non-replicant (AAV2) care conține ADNc al genei dopa-decarboxilazei umane (DDC) controlată de un promotor CMV imediat-timpuriu.

Eladocagenul exuparvovec este produs în celulele embrionice umane prin tehnologia ADN-ului recombinant.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare flacon cu doză unică conține $2,8 \times 10^{11}$ vg de eladocagen exuparvovec în 0,5 ml de soluție care pot fi extrași. Fiecare ml de soluție conține $5,6 \times 10^{11}$ de eladocagen exuparvovec.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

După decongelare din starea înghețată, soluția perfuzabilă este un lichid limpede, ușor opac, incolor până la alb pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Upstaza este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de minimum 18 luni, cu un diagnostic de deficit de decarboxilază L-aminoacid aromatică (AADC) confirmată clinic, molecular și genetic și cu un fenotip sever (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie administrat într-un centru specializat în neurochirurgie stereotactică, de către un neurochirurg calificat, în condiții aseptice controlate.

Doze

Pacienții vor primi o doză totală de $1,8 \times 10^{11}$ vg administrată sub forma a patru perfuzii de 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (două per putamen).

Dozele sunt aceleași pentru întreaga populație acoperită de indicație.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea eladocagen exuparvovec la copiii cu vârsta sub 18 luni nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Există o experiență limitată la pacienții cu vârste de minimum 12 ani. Siguranța și eficacitatea eladocagenului exuparvovec la acești pacienți nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1. Nu trebuie luată în considerare nicio ajustare a dozei.

Insuficiență hepatică și renală

Siguranța și eficacitatea eladocagenului exuparvovec la pacienții cu insuficiență hepatică și renală nu au fost evaluate.

Imunogenitate

Nu există date privind siguranța sau eficacitatea pentru pacienții ale căror niveluri de anticorpi pre-tratament la AAV2 au fost $>1:50$ (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Administrare intraputamenală.

Pregătire

Upstaza este o soluție perfuzabilă sterilă care necesită decongelare și preparare de către farmacia spitalului înainte de administrare.

Pentru instrucțiuni detaliate privind prepararea, administrarea, măsurile de adoptat în cazul expunerii accidentale și eliminarea Upstaza, vezi pct. 6.6.

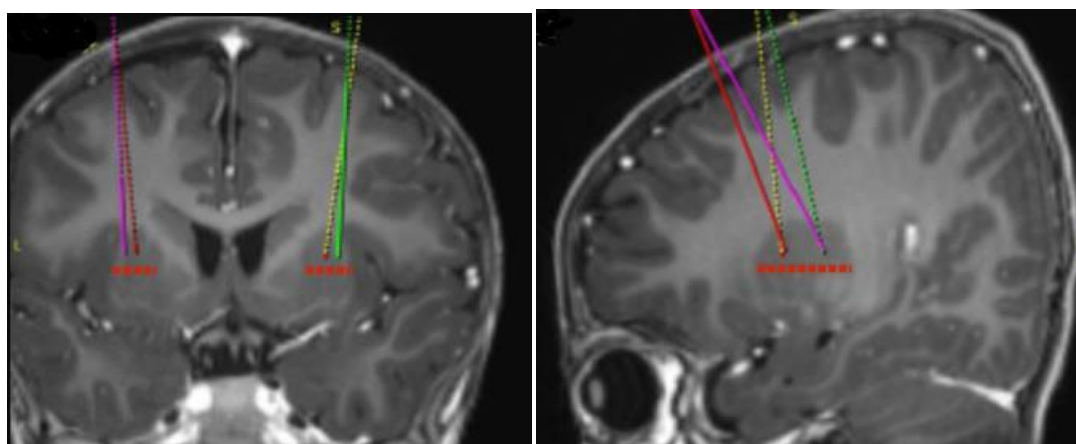
Administrare neurochirurgicală

Upstaza este un flacon pentru o singură utilizare administrat prin perfuzie bilaterală intraputamenală într-o sesiune chirurgicală în două locuri per putamen. Se efectuează patru perfuzii separate cu volume egale în putamen anterior drept, putamen posterior drept, putamen anterior stâng și putamen posterior stâng.

Pentru instrucțiuni privind pregătirea seriei de perfuzii chirurgicale cu Upstaza, vezi pct. 6.6.

Locurile de perfuzare țintă sunt definite conform practicii neurochirurgicale stereotactice standard. Upstaza se administrează sub formă de perfuzie bilaterală (2 perfuzii per putamen) cu o canulă intracraniană. Cele 4 ținte finale pentru fiecare traiectorie trebuie definite ca 2 mm dorsal față de (deasupra) punctele țintă anterior și posterior din planul median-orizantal (Figura 1).

Figura 1 Patru puncte țintă pentru locurile perfuziei



- După finalizarea înregistrării stereotactice, trebuie marcat punctul de intrare de pe craniu. Trebuie efectuat accesul chirurgical prin craniu și dura.

- Canula de perfuzie este amplasată la punctul desemnat din putamen folosind instrumente stereotactice, pe baza traiectoriilor planificate. De reținut, canula de perfuzie este plasată, iar perfuzarea se efectuează separat pentru fiecare putamen.
- Upstaza este perfuzat cu o viteză de 0,003 ml/minut la fiecare dintre cele 2 puncte țintă din fiecare putamen; 0,08 ml de Upstaza sunt perfuzați per centru putamenal, ceea ce duce la 4 perfuzii cu un volum total de 0,320 ml (sau $1,8 \times 10^{11}$ vg).
- Începând cu primul loc țintă, canula este introdusă printr-o gaură de freză în putamen și apoi retrasă încet, distribuind 0,08 ml de Upstaza, pe traiectoria planificată, pentru optimizarea distribuției în interiorul putamenului.
- După prima perfuzie, canula este retrasă și apoi reintrodusă la următorul punct țintă, repetând aceeași procedură pentru celelalte 3 puncte țintă (anterior și posterior al fiecărui putamen).
- După procedurile standard de închidere neurochirurgicală, pacientului i se efectuează apoi o examinare de imagistică (imagistică prin rezonanță magnetică [IRM]) sau o tomografie computerizată [TC] postoperatorie, pentru a se asigura că nu există complicații (adică sângerare).
- Pacientul trebuie să locuiască în vecinătatea spitalului în care procedura a fost efectuată timp de minimum 48 de ore după procedură. Pacientul poate reveni acasă, după procedură, pe baza recomandărilor medicului curant. Îngrijirea post-tratament trebuie administrată de neurochirurg și neurolog. Pacientul trebuie să urmeze o monitorizare la 7 zile după intervenția chirurgicală pentru a se asigura că nu au apărut complicații. O a doua vizită de monitorizare trebuie să aibă loc la 2 săptămâni mai târziu (adică la 3 săptămâni după intervenția chirurgicală) pentru a monitoriza recuperarea post-chirurgicală și apariția evenimentelor adverse.
- Pacienților li se va oferi să se înroleze într-un registru pentru a evalua în continuare siguranța și eficacitatea pe termen lung a tratamentului în condiții normale de practică clinică.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trebuie utilizate întotdeauna tehnici aseptice adecvate pentru pregătirea și perfuzarea Upstaza.

Monitorizare

Pacienții care urmează terapie genică trebuie monitorizați îndeaproape pentru complicațiile și riscurile legate de procedură asociate cu anestezia generală în perioada perioperatorie. Pacienții se pot confrunta cu exacerbări ale simptomelor deficitului AADC subiacent, ca urmare a intervenției chirurgicale și anesteziei (vezi pct. 4.8).

Simptomele autonome și serotonergice ale AADC pot persista după tratamentul cu eladocagen exuparvovec.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Imunogenitate

Experiența cu eladocagen exuparvovec la pacienții cu niveluri de anticorpi anti-AAV2 >1:50 înainte de tratament nu este disponibilă.

Scurgeri de lichid cefalorahidian

Scurgerile de lichid cefalorahidian (LCR) apar atunci când există o ruptură sau un orificiu în meningele care înconjoară creierul sau măduva spinării, care permit ieșirea LCR. Upstaza este administrat prin perfuzie bilaterală intraputamenală folosind găuri de freză, prin urmare, se poate produce o scurgere de LCR postoperator. Pacienții cărora li se administrează tratament cu eladocagen exuparvovec trebuie monitorizați cu atenție după administrare, pentru a depista eventuale scurgeri de LCR, în special în ceea ce privește riscul de meningită și encefalită.

Dischinezie

Pacienții cu deficit AADC pot avea o sensibilitate crescută la dopamină din cauza deficitului cronic de dopamină. Dischinezia a fost raportată la 26/30 de pacienți după tratamentul cu eladocagen exuparvovec (vezi pct. 4.8). Ocurența dischineziei se datorează sensibilității dopaminei și începe în general la 1 lună după administrarea terapiei genice și scade treptat în decurs de câteva luni. Evenimentele de dischinezie au fost gestionate prin îngrijirea medicală de rutină, cum ar fi tratamentul antidopaminergic (de ex., risperidonă) (vezi pct. 5.1).

Risc de răspândire virală

Riscul de răspândire este considerat a fi scăzut din cauza distribuției sistemice foarte limitate a eladocagenului exuparvovec (vezi pct. 5.2). Ca măsură de precauție, pacienții/aparținătorii trebuie sfătuiți să manipuleze deșeurile generate de pansamente și/sau orice secreții (lacrimi, sânge, secreții nazale și LCR) în mod corespunzător, ceea ce poate include depozitarea materialului rezidual în pungi sigilate înainte de eliminare și ca pacienții/aparținătorii să poarte mănuși la schimbarea pansamentelor și eliminarea deșeurilor. Aceste măsuri de precauție trebuie respectate timp de 14 zile după administrarea eladocagenului exuparvovec. Se recomandă ca pacienții/aparținătorii să poarte mănuși pentru schimbarea pansamentului și eliminarea deșeurilor, în special în cazul unei sarcini, al alăptării sau imunodeficienței aparținătorilor.

Donarea de sânge, organe, țesuturi și celule

Pacienții tratați cu Upstaza nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi și celule pentru transplant.

Conținut de sodiu și potasiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de potasiu (39 mg) per doză, practic „nu conține potasiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Nu se preconizează nicio interacțiune din cauza distribuției sistemice foarte limitate a eladocagenului exuparvovec.

Vaccinări

Nu s-au raportat interacțiuni între vaccinările generale și administrarea de terapie genică. Furnizorul de servicii medicale trebuie să determine dacă sunt necesare ajustări ale calendarului de vaccinare a pacientului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Pe baza lipsei expunerii sistemice și a biodistribuției neglijabile către gonade, riscul de transmitere la nivelul liniei germinale este scăzut.

Sarcină

Datele provenite din utilizarea eladocagenului exuparvovec la femeile gravide sunt inexistente. Nu s-au efectuat studii de reproducere la animale cu eladocagen exuparvovec (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă eladocagenul exuparvovec se excretă în laptele uman. Eladocagenul exuparvovec nu este absorbit sistemic după administrarea intraputamenală și nu se anticipează niciun efect asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

Fertilitate

Nu sunt disponibile date clinice sau non-clinice cu privire la efectul eladocagenului exuparvovec asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Informațiile privind siguranța au fost observate în cadrul a 3 studii clinice în regim deschis în care eladocagenul exuparvovec a fost administrat la 30 de pacienți cu deficiență de AADC cu vârsta cuprinsă între 19 luni și 8,5 ani la momentul administrării. Pacienții au fost monitorizați pentru o durată mediană de 59,3 luni (minimum 11,8 luni până la maximum 5,7 ani). Douăzeci și șase de pacienți tratați în cadrul studiilor clinice s-au înrolat într-un studiu de urmărire pe termen lung. Durata perioadei de urmărire de la terapia genică a variat de la 27,2 la 126,5 luni (aproximativ de la 2 la 10,5 ani).

Cea mai frecventă reacție adversă a fost dischinezia; a fost raportată la 26 (86,7%) pacienți și a fost prevalentă în timpul primelor 2 luni post-tratament.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt raportate în Tabelul 1. Reacțiile adverse sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente $\geq 1/100$ până la $< 1/10$, mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 Reacții adverse care au apărut la ≥ 2 pacienți în cadrul a 3 studii clinice (n = 30)

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		Tulburări de alimentație
Tulburări psihice	Insomnie inițială	Iritabilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Dischinezie	
Tulburări gastro-intestinale		Hipersecreție salivară

Tabelul 2 Reacții adverse asociate neurochirurgiei care apar la ≥ 2 pacienți în 3 studii clinice în regim deschis (n=30)

Categoria de reacție adversă	Foarte frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie
Tulburări ale sistemului nervos	Scurgere de lichid cefalorahidian ^a

^a Poate include pseudomeningocel

Tabelul 3 Reacții adverse legate de anestezie și postoperatorii la ≥ 2 pacienți în interval ≤ 2 săptămâni după administrare, în 3 studii clinice în regim deschis (n=30)

Categoria de reacție adversă	Foarte frecvente	Frecvente
Infecții și infestări	Pneumonie	Gastroenterită
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie	
Tulburări psihice	Iritabilitate	
Tulburări ale sistemului nervos		Dischinezie
Tulburări cardiace		Cianoză
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Șoc hipovolemic
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Insuficiență respiratorie
Tulburări gastro-intestinale	Hemoragie gastrointestinală superioară, diaree	Ulcerații bucale
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Escare de decubit	Dermatita scutecului, erupție cutanată
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie Respirația sună anormal	Hipotermie
Proceduri medicale și chirurgicale		Extracție dentară

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Dischinezie

Au fost raportate evenimente de dischinezie la 26 (86,7%) subiecți (vezi pct. 4.4).

Dintre cele 37 de evenimente de dischinezie, 35 de evenimente au fost ușoare până la moderate și 2 au fost severe. Majoritatea evenimentelor s-au remis în aproximativ 2 luni și toate s-au remis în decurs de 7 luni de la debutul simptomului. Timpul mediu de apariție a evenimentelor de dischinezie a fost de 25 zile după administrarea terapiei genice. Evenimentele de dischinezie au fost gestionate prin îngrijire medicală de rutină, cum ar fi tratamentul antidopaminergic.

În cadrul monitorizării după punerea pe piață, au fost observate evenimente de dischinezie care s-au remis pe o perioadă de mai mult de 7 luni după debut.

Imunogenitate

Pacienții cu titruri de anticorpi anti-AAV2 $<1:1200$ au primit permisiunea de a participa în studiile clinice. Cu toate acestea, toți pacienții cărora li s-a administrat eladocagen exuparvovec au avut titruri anti-AAV2 la sau sub $1:50$ înainte de tratament. După tratament, majoritatea subiecților ($n = 20$) au fost pozitivi pentru anticorpii anti-AAV2 cel puțin o dată în primele 12 luni. În general, nivelurile de anticorpi s-au stabilizat sau au scăzut în timp. Nu a existat un program de monitorizare specific care să surprindă potențialele reacții de imunogenitate în niciunul dintre studiile clinice, dar prezența anticorpilor anti-AAV2 în studiile clinice nu a fost asociată cu creșterea severității, numărului de reacții adverse sau cu scăderea eficacității.

Experiența cu eladocagen exuparvovec la pacienții cu niveluri de anticorpi anti-AAV2 $>1:50$ înainte de tratament nu este disponibilă.

Răspunsul imun la transgenă și răspunsul imun celular nu au fost măsurate.

Scurgeri de lichid cefalo-rahidian

Trei pacienți cărora li s-a administrat exuparvovec eladocagen în studii clinice s-au confruntat cu scurgeri de LCR. Un pacient a raportat două evenimente separate drept evenimente adverse grave potențial aferente procedurii chirurgicale, în timp ce toate celelalte evenimente nu au fost grave.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Riscul de supradozaj este improbabil datorită administrării controlate și neurochirurgicale. Nu există o experiență clinică cu supradozajul eladocagenului exuparvovec. În caz de supradozaj, se recomandă tratamentul simptomatic și de susținere, după cum consideră necesar medicul curant. Se recomandă observarea clinică atentă și monitorizarea parametrilor de laborator (inclusiv hemograma completă cu numărătoare diferențială și profilul metabolic complet) pentru răspunsul imunitar sistemic. Pentru instrucțiuni în caz de expunere accidentală, vezi pct. 6.6.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, enzime; codul ATC: A16AB26

Mecanism de acțiune

Deficitul de AADC este o eroare înăscută a biosintezei neurotransmițătorului cu o transmitere autozomal recesivă la nivelul genei dopa decarboxilază (*DDC*). Gena *DDC* codifică enzima AADC, care transformă L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) în dopamină. Mutațiile genei *DDC* duc la reducerea sau absența activității enzimei AADC, determinând o reducere a nivelurilor de dopamină, iar astfel cei mai mulți pacienți cu deficit de AADC nu reușesc să atingă criteriile de dezvoltare.

Eladocagenul exuparvovec este o terapie genică bazată pe vectorul AAV2 recombinant care conține ADNc uman pentru gena *DDC*. După perfuzia în putamen, produsul duce la exprimarea enzimei AADC și a producției ulterioare de dopamină și, în consecință, dezvoltarea funcției motorii la pacienții cu deficiență de AADC tratați.

Efecte farmacodinamice

Absorbția L-6-[¹⁸F] fluoro-3, 4-dihidroxifenilalaninei (¹⁸F-DOPA) la nivelul sistemului nervos central (SNC)

Măsurarea absorbției ¹⁸F-DOPA în interiorul putamenului prin imagistică prin tomografie cu emisie de pozitroni (PET) după tratament reprezintă o determinare obiectivă a producției *de novo* a dopaminei în creier și evaluează succesul și stabilitatea traducției genei *DDC* în timp. Majoritatea pacienților au demonstrat creșteri susținute mici ale absorbției specifice PET. A fost evidentă o creștere la vârsta de 6 luni, aceasta fiind crescută suplimentar cu 12 luni după tratament și susținută cel puțin 5 ani.

Tabelul 4 Modificarea procentuală de la intrarea în absorbția ^{18}F -DOPA în studiu după tratamentul cu eladocagen exuparvovec (Studiile AADC-010 și AADC-011)

Reper orar	Luna 12 (n=19)	Luna 24 (n=17)	Luna 60 (n=11)
Absorbție specifică PET Modificare % de la intrarea în studiu	220,3	261,39	287,88

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea terapiei genice cu Upstaza a fost evaluată în 3 studii clinice (AADC-010, AADC-011). Împreună, aceste 2 studii au inclus 22 de pacienți cu deficiență de AADC severă, diagnosticați pe baza valorilor scăzute de acid homovanilic și acid 5-hidroxiindoleacetic și a valorilor ridicate de L-DOPA LCR, prezența mutația genei *DDC* în ambele alele, cât și în prezența simptomelor clinice ale deficienței de AADC (inclusiv întârzierea dezvoltării, hipotonie, distonie și criză oculogirică [OGC]). Acești pacienți nu au obținut nicio dezvoltare a realizării criteriilor motorii importante la momentul inițial, capacitatea de a sta așezat, de a sta în picioare sau de a merge, compatibile cu fenotipul sever. Pacienții au fost tratați cu o doză totală de $1,8 \times 10^{11}$ vg (N = 13) sau $2,4 \times 10^{11}$ vg (N = 9) în timpul unei singure sesiuni operatorii. Rezultatele pentru parametrii de eficacitate și siguranță au fost similare între cele 2 doze.

Datele după reperele orare din Luna 60 și Luna 12 din studiul AADC-010 și, respectiv, studiul AADC-011 au fost colectate în cadrul studiului de urmărire pe termen lung AADC-1602, așa cum se indică mai jos, cu o limită de întrerupere a datelor la 16 iunie 2023.

Studiul AADC-CU/1601 a fost efectuat cu tratamentul din cadrul unui proces de fabricație mai vechi. Acest studiu a înrolat 8 subiecți și a demonstrat rezultate similare cu beneficiile menținute până la 126,5 luni.

Funcția motorie

Realizarea criteriilor motorii importante a fost derivată din Scala Peabody de dezvoltare motorie, versiunea 2 (PDMS-2). PDMS-2 este o evaluare a dezvoltării motorii a unui copil cu vârsta până la 5 ani și evaluează atât abilitățile motorii brute, cât și pe cele fine, precum și elementele care captează în mod specific realizarea criteriilor motorii importante. Elementele de aptitudini motorii PDMS-2 au fost alese pentru a determina numărul de pacienți care au atins cel puțin următoarele criterii motorii importante: (Controlul capacității – scor de 2): 1) controlul complet al capului (poziție șezândă cu sprijin la nivelul ăoldurilor și susținerea capului aliniat în timpul rotirii capului pentru a urmări o jucărie timp de 8 secunde), 2) a sta în șezut fără asistență (a sta așezat fără sprijin și menținerea echilibrului într-o poziție șezândă timp de 60 de secunde), 3) a sta în picioare cu sprijin (face cel puțin 4 pași alternativi, fie pe loc, fie deplasându-se înainte, cu mâinile evaluatorului în jurul trunchiului copilului) și 4) a merge în picioare cu asistență (merge cel puțin 8 picioare cu pași alternativi, cu evaluatorul în imediata apropiere a pacientului și ținând copilul de mâini).

Tabelul 5 rezumă analiza primară care a evaluat numărul de pacienți care au demonstrat achiziții cheie ale criteriilor motorii importante (control), la 24 de luni, 60 de luni și 96 de luni după terapia genică.

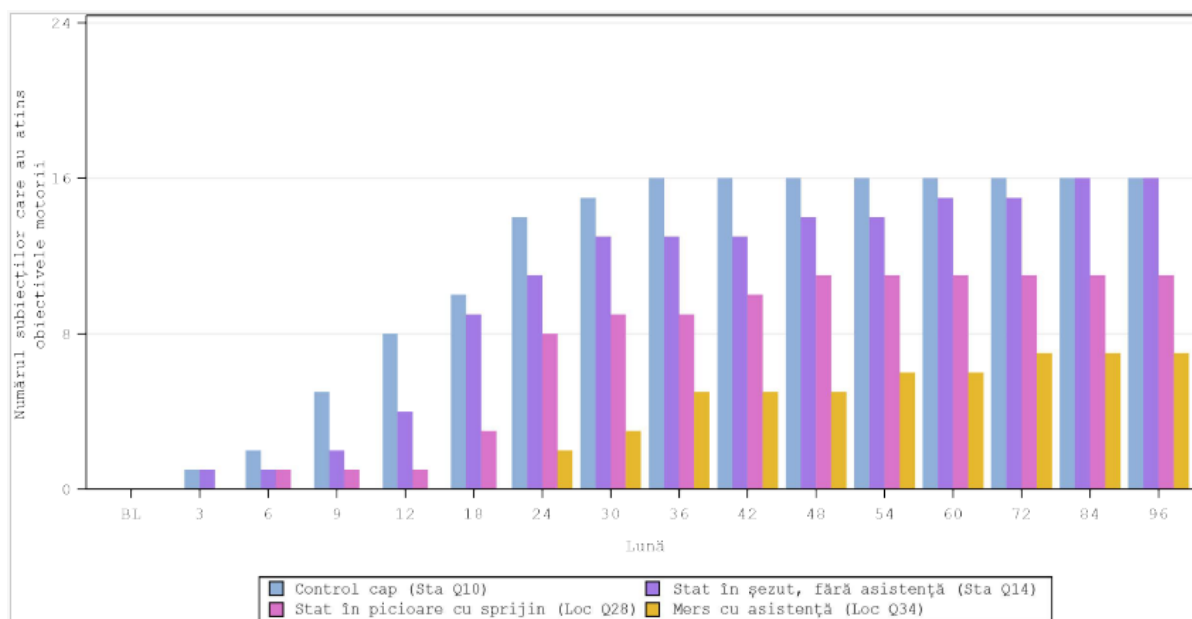
Tratamentul cu eladocagen exuparvovec a demonstrat achiziția criteriilor motorii importante observate încă de la 3 luni post-intervenție chirurgicală. Achiziția criteriilor motorii importante a fost continuată sau menținută după 24 de luni și până la 96 de luni, echivalent cu 8 ani de urmărire (Figura 2).

Tabelul 5 Numărul cumulativ de subiecți care au atins criteriile motorii importante PDMS-2 (controlul) în luna 24, luna 60 și luna 96 (Studiile AADC- 010, AADC-011 și AADC-1602; N=22)

Criteriu motor/Luna	Număr de subiecți (%)		
	Luna 24	Luna 60	Luna 96
Control complet al capului	14 (64)	16 (73)	16 (73)
Poziție șezândă fără sprijin	11 (50)	15 (68)	16 (73)

Stat în picioare cu sprijin	8 (36)	11 (50)	11 (50)
Mers cu asistență	2 (9)	6 (27)	7 (32)

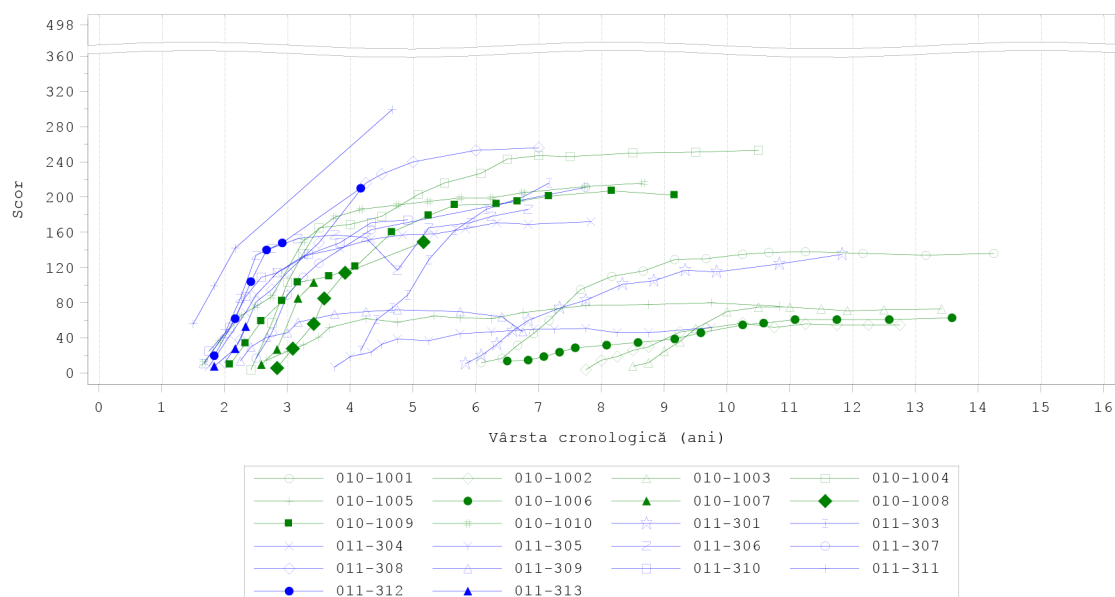
Figura 2: Număr cumulat de subiecți care demonstrează atingerea criteriilor motorii (controlul) până în Luna 96 (studiile AADC-010, AADC-011 și AADC-1602)



Scorul total PDMS-2

Scorul total PDMS-2 a fost măsurat ca criteriu final de evaluare secundar pe parcursul studiilor clinice. Scorurile maxime PDMS-2 sunt 450-482, în funcție de vârstă (<12 luni sau >12 luni). Toți subiecții tratați cu eladocagen exuparvovec au prezentat creșteri față de momentul inițial a scorurilor totale medii PDMS-2 în timp, cu unele beneficii observate începând chiar de la 3 luni (Figura 3). La momentul de 24 de luni, media celor mai mici pătrate (LS) a modificării față de momentul inițial a scorului PDMS-2 total a fost de 104,4 puncte. Îmbunătățirea scorului total PDMS-2 la momentul inițial a fost observată începând chiar de la 12 luni după tratament (77,6 puncte) și a fost menținută până la 60 de luni (139,0 puncte) și la 96 de luni (141,6). Pacienții care primesc eladocagen exuparvovec la o vârstă mai mică demonstrează un răspuns mai rapid la tratament și par să atingă un nivel final mai crescut.

Figura 3 Scorurile totale ale PDMS-2 în funcție de vizită – până la luna 96– (Studiile AADC- 010, AADC-011 și AADC-1602; N=22)



Următoarele date au fost colectate ca și criterii finale de evaluare secundare în studiile clinice.

Aptitudini cognitive și de comunicare

Bayley-III, o evaluare standard a cogniției, limbajului și dezvoltării motorii pentru bebeluși și copii mici (vârsta 1-42 de luni), a fost utilizată în studiile AADC-10 și AADC-11 pentru evaluarea dezvoltării cognitive și a limbajului. Subscala limbajului constă în comunicări receptivă și expresivă.

În timp, toți subiecții au prezent creșteri graduale și susținute în scorurile cognitive și totale, care reprezintă scorul combinat pentru scorurile de comunicare receptivă și expresivă. Scorul total mediu brut pentru subscala cognitivă la intrarea în studiu a fost de 12,41 (N=22). Modificarea mediei CMP de la intrarea în studiu a scorului pentru cogniție a demonstrat o creștere de 12,3 în Luna 12, 16,4 în Luna 24 și 23,6 în Luna 60. Scorul total mediu brut pentru subscala pentru limbaj la intrarea în studiu a fost de 18,09 (N=22). Modificarea mediei CMMP de la intrarea în studiu a scorului total pentru limbaj a demonstrat o creștere cu 7,6 în Luna 12, 10,1 în Luna 24 și 14,9 în Luna 60.

Greutate corporală

Optsprezece din 19 subiecți (95%) și-au menținut (47%, 9 subiecți) sau și-au crescut (47%, 9 subiecți) greutatea corporală într-o perioadă de 12 luni în funcție de sex și graficul de creștere specific vârstei.

Slăbiciune musculară (hipotonie), distonie a membrelor, distonie provocată de stimuli

După terapia genică, procentul de subiecți cu simptome de slăbiciune musculară (hipotonie) a scăzut de la 80,0% la intrarea în studiu (N=20) la 41,2% în luna 12 (N=17). Niciun subiect nu a manifestat distonie a membrelor. La 12 luni după tratament, comparativ cu 70,0% dintre subiecți la momentul inițial (N = 20).

Episoade de OGC

După terapia genică, durata episoadelor de OGC a fost redusă și susținută în timp și până la 12 luni după tratament. Durata medie a episoadelor OGC a fost de 11:90 ore/săptămână la momentul inițial (N=21). Acest timp a fost redus în urma tratamentului cu 39 ore pe săptămână până în luna 3 (N=19) și cu 4,82 ore pe săptămână până în luna 12 (N=6).

Amplitudinea efectului eladocagenului exuparvovec asupra simptomelor la nivelul sistemului autonom ale deficienței de AADC nu a fost evaluată sistematic.

Circumstanțe excepționale

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii, nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică cu eladocagen exuparvovec. Eladocagenul exuparvovec este perfuzat direct în creier și nu s-a dovedit a fi distribuit în afara SNC.

Distribuție

Biodistribuția vectorului viral AAV2-hAADC în sânge și urină a fost măsurată la subiecți utilizând o testare cantitativă de reacție în lanț a polimerazei validată în timp real. La un subiect tratat cu eladocagen exuparvovec au fost detectate niveluri foarte scăzute, cu mult sub concentrațiile de tratament, în urină, în Luna 6.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii la animale pentru a evalua efectele eladocagenului exuparvovec asupra carcinogenezei, mutagenezei sau afectarea fertilității. În studiile la animale, nu s-au observat efecte toxicologice asupra organelor reproducătoare de sex masculin sau feminin.

Nu s-a demonstrat toxicitate la șobolan timp de până la 6 luni după perfuzia bilaterală în putamen, la doze de 21 de ori mai mari decât doza terapeutică umană pe un vg per unitate de variație a greutatea creierului (g).

Studiile efectuate la șobolan nu au evidențiat nicio difuziune virală în sânge sau în orice țesut sistemic în afara compartimentului SNC, cu excepția LCR în ziua 7, unde a fost pozitiv (copii/μg ADN) în studiul toxicologic de 6 luni. Când au fost testate la momentele ulterioare (ziua 30, ziua 90 și ziua 180), toate probele au fost negative.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de potasiu
Clorură de sodiu
Dihidrogenofosfat de potasiu
Hidrogenofosfat disodic
Poloxamer 188
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon congelat nedeschis

45 luni.

După dezghețare și deschidere

După dezghețare, medicamentul nu trebuie recongelat.

Seringa preumplută preparată în condiții aseptice pentru livrare la locul intervenției chirurgicale trebuie utilizat imediat; dacă nu este utilizat imediat, acesta poate fi depozitat la temperatura camerei (sub 25 °C) și utilizat în decurs de 6 ore de la începerea dezghețării medicamentului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta în stare congelată, la temperaturi ≤ -65 °C.

A se păstra flaconul în cutie.

Pentru condițiile de păstrare după decongelarea și deschiderea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de borosilicat de tip I, cu un dop de clorobutil siliconizat cu înveliș sigilat cu un capac, din aluminiu/plastic.

Mărime de ambalaj cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fiecare flacon este numai pentru o singură utilizare. Acest medicament trebuie perfuzat numai cu canula ventriculară SmartFlow.

Precauții care trebuie luate înainte manipulării sau administrării medicamentului

Acest medicament conține un virus modificat genetic. În timpul pregătirii, administrării și eliminării, echipamentul individual de protecție (care include halat de laborator, mască și mănuși) trebuie să fie purtat în timpul gestionării eladocagen exuparvovec și a materialelor care au intrat în contact cu soluția (deșeu solid și lichid).

Decongelare în farmacia spitalului

- Upstaza este livrată la farmacie congelată și trebuie păstrată în cutie la ≤ -65 °C până la prepararea pentru utilizare.
- Upstaza trebuie manipulată aseptice în condiții sterile.
- Lăsați flaconul congelat din Upstaza să se decongeleze în poziție verticală la temperatura camerei până când conținutul este dezghețat complet. Răsturnați ușor flaconul de aproximativ 3 ori; NU agitați.
- Inspectați Upstaza după amestecare. Dacă sunt vizibile particule, turbiditate sau modificări de culoare, nu utilizați medicamentul.

Preparare înainte de administrare

- Transferați flaconul, seringă, acul, capacul seringii, pungile sterile sau învelișurile sterile care respectă procedura spitalului pentru transferul și utilizarea seringii umplute în blocul operator planificat și eticheta în Dulapul de siguranță pentru produse biologice (BSC). Purtați mănuși sterile și alte echipamente de protecție personală (care include halat de laborator, ochelari de protecție și mască) conform procedurii normale pentru activitatea aferentă BSC.
- Deschideți seringă de 1 ml sau 5 ml, [seringile de 1 ml sau 5 ml, din polipropilenă cu piston din elastomer fără latex, lubrifiat cu ulei siliconic de uz medical] și etichetați-o ca seringă umplută cu medicament conform procedurii de farmacie și reglementărilor locale.
- Atașați acul cu filtru de calibrul 18 sau 19 [calibrul 18 sau 19, de 1,5 inci, oțel inoxidabil, ace cu filtru de 5 μm] la seringă.

- Extrageți volumul complet al flaconului de Upstaza în seringă. Răsturnați flaconul și seringă și extrageți parțial sau înclinați acul după cum este necesar pentru a maximiza recuperarea medicamentului.
- Trageți aer în seringă astfel încât acul să fie golit de medicament. Scoateți cu atenție acul din conectorul seringă de 1 ml sau 5 ml care conține Upstaza. Scoateți aerul din seringă până când nu mai sunt bule de aer și apoi puneți un capac pe seringă.
- Înfășurați seringă într-o pungă de plastic sterilă (sau mai multe pungi pe baza procedurii standard a spitalului) și așezați-o într-un recipient secundar adecvat (de exemplu, răcitor din plastic dur) pentru livrare la blocul operator la temperatura camerei. Utilizarea seringii (adică conectarea seringii la pompa seringii pompa și începerea amorsării canulei) trebuie să înceapă în decurs de 6 ore de la începerea decongelării medicamentului.

Administrare în blocul operator

- Conectați strâns seringă conținând Upstaza la canula ventriculară SmartFlow.
- Instalați seringă cu Upstaza într-o pompă de perfuzie cu seringă compatibilă cu conectorul seringă de 1 ml sau 5 ml. Utilizați Upstaza cu pompa de perfuzie la 0,003 ml/minut până când prima picătură de Upstaza poate fi văzută din vârful acului. Opriți-vă și așteptați până când este gata pentru perfuzie.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului și în caz de expunere accidentală

- Trebuie evitată expunerea accidentală la eladocagen exuparvovec, inclusiv contactul cu pielea, ochii și mucoasele.
- În cazul expunerii la nivelul pielii, zona afectată trebuie curățată temeinic cu săpun și apă timp de cel puțin 5 minute. În cazul expunerii la nivelul ochilor, zona afectată trebuie curățată temeinic cu săpun și apă timp de cel puțin 5 minute.
- În cazul vătămării prin înțepare cu acul, zona afectată trebuie curățată bine cu săpun și apă și/sau un dezinfectant.
- Orice eladocagen exuparvovec neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale pentru deșeurile farmaceutice.
- Potențialele scurgeri trebuie șterse cu tifon absorbant și dezinfectate, utilizând o soluție de înălbitor urmată de șervețele cu alcool.
- După administrare, riscul de răspândire este considerat a fi scăzut. Se recomandă ca îngrijitorii și familiile pacienților să fie instruiți și să urmeze măsurile de precauție adecvate de manipulare a lichidelor corporale ale pacientului și a deșeurilor timp de 14 zile după administrarea eladocagenului exuparvovec (vezi pct. 4.4).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ)

EU/1/22/1653/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 iulie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

MasBiologics South Coast
1240 Innovation Way
Fall River
MA 02720
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107 lit. c (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervenții de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Upstaza în fiecare stat membru, DAPP trebuie să convină împreună cu autoritatea competentă națională asupra conținutului și formatului materialelor educaționale (adică Ghidul chirurgical și Manualul de farmacie), incluzând mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

DAPP trebuie să se asigure că Upstaza este distribuit centrelor de tratament selectate care efectuează administrarea medicamentului în cazul în care personalului calificat i se vor furniza materiale educative, incluzând Ghidul chirurgical și Manualul de farmacie privind Upstaza.

Centrele de tratament vor fi selectate pe baza următoarelor criterii:

- Prezența sau afilierea cu un neurochirurg experimentat în neurochirurgie stereotactică și capabil să administreze Upstaza;
- Prezența unei farmacii clinice capabile să manipuleze și să prepare produse de terapie genică bazată pe vectori de virus adeno-asociat;
- Congelatoare cu temperatură foarte mică ($\leq -65^{\circ}\text{C}$) disponibile în farmacia centrului de tratament pentru stocarea tratamentului.

Trebuie furnizate, de asemenea, instruire și instrucțiuni pentru manipularea și eliminarea în siguranță a materialelor afectate timp de 14 zile după administrarea produsului, împreună cu informații privind excluderea de la donarea de sânge, organe, țesuturi și celule pentru transplant după administrarea Upstaza.

Personalului calificat (adică neurologi, c și farmaciști) la centrele de tratament trebuie să primească materiale educaționale care includ:

- Rezumatul caracteristicilor produsului aprobat
- Educație chirurgicală pentru administrarea Upstaza, incluzând descrierea echipamentelor necesare, precum și materialele și procedurile necesare pentru a efectua administrarea stereotactică a Upstaza. Ghidul chirurgical privind Upstaza vizează asigurarea utilizării corecte a produsului pentru a reduce la minimum riscurile asociate cu procedura de administrare, inclusiv scurgerea de lichid cefalorahidian.
- Educația farmaciei, inclusiv informații referitoare la recepționarea, păstrarea, distribuirea, prepararea, returnarea și/sau distrugerea Upstaza, precum și evidența medicamentului.

Înainte de programarea procedurii, un reprezentant al PTC Therapeutics va analiza Ghidul chirurgical privind Upstaza împreună cu neurochirurgul și Manualul de farmacie împreună cu farmacistul.

Pacienții și aparținătorii acestora trebuie să primească următoarele materiale, care includ:

- Prospectul cu informații pentru pacient, care trebuie, de asemenea, să fie disponibil în formate alternative (inclusiv în format tipărit și ca fișier audio).
- Un card de alertă al pacientului.
 - Evidențiați măsurile de precauție pentru a reduce la minimum riscul de răspândire.
 - Evidențiați importanța vizitelor de urmărire și raportarea reacțiilor adverse către medicul pacientului.
 - Informați profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la faptul că pacientul a primit terapie genică și importanța raportării reacțiilor adverse.
 - Furnizați informații de contact pentru raportarea reacțiilor adverse.

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiul AADC-1602 (Monitorizare a studiilor clinice) Pentru caracterizarea ulterioară pe termen lung a eficacității și siguranței Upstaza la pacienții cu deficit de decarboxilază L-amino acid aromatică (AADC) și su fenotip sever, MAH va transmite rezultatele studiului AADC-1602, o perioadă de monitorizare de 10 ani a populației de pacienți înrolați în studiile clinice AADC-CU/1601, AADC-010 și AADC-011.	Transmiterea anuală la fiecare reînnoire anuală Raport final: decembrie 2032
Studiul PTC-AADC-MA 406 (studiu pe bază de registru) Pentru a caracteriza în continuare eficacitatea și siguranța pe termen lung la pacienții cu deficiență de decarboxilază L-amino acid aromatică (AADC) și cu fenotip sever, MAH trebuie să efectueze și să transmită rezultatele studiului PTC-AADC-MA-406, un studiu observațional, multicentric și longitudinal la pacienții tratați global cu medicamentul, pe baza datelor dintr-un registru, conform protocolului convenit.	Transmitere anuală la fiecare reînnoire anuală

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ genomuri vector/0,5 ml soluție perfuzabilă
eladocagen exuparvovec

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare 0,5 ml de soluție conține $2,8 \times 10^{11}$ genomuri vector de eladocagen exuparvovec

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de potasiu, clorură de sodiu, dihidrogenofosfat de potasiu, hidrogenofosfat disodic, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru administrare unică prin perfuzie bilaterală intraputamenală în două locuri per putamen.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intraputamenală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Pentru administrare unică.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta în stare congelată, la temperaturi ≤ -65 °C.
A se ține flaconul în cutie.
După decongelare, utilizați flaconul în decurs de 6 ore. A nu se recongela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Aruncați medicament neutilizat.

Acest medicament conține virus modificat genetic.

Eliminați în conformitate cu reglementările locale pentru deșeurile farmaceutice.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PTC Therapeutics International Limited

70 Sir John Rogerson's Quay

Dublin 2

Irlanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU1/22/1653/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vg/0,5 ml soluție perfuzabilă
eladocagen exuparvovec
Administrare intraputamenală

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE****EXP****4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ genomuri vector/0,5 ml soluție perfuzabilă
Eladocagen exuparvovec

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le-ați putea avea dumneavoastră sau copilul dumneavoastră. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament dumneavoastră sau copilului dumneavoastră, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Upstaza și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să se administreze Upstaza dumneavoastră sau copilului dumneavoastră
3. Cum se administrează Upstaza dumneavoastră sau copilului dumneavoastră
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Upstaza
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Upstaza și pentru ce se utilizează

Ce este Upstaza

Upstaza este un medicament de terapie genică care conține substanța activă eladocagen exuparvovec.

Pentru ce se utilizează Upstaza

Upstaza este utilizată pentru tratamentul pacienților cu vârsta cuprinsă de minimum 18 luni, cu un deficit al proteinei numite decarboxilază L-aminoacid aromatică (AADC). Această proteină este esențială pentru a face anumite substanțe de care are nevoie sistemul nervos al corpului pentru a acționa corespunzător.

Deficitul de AADC este o afecțiune moștenită provocată de o mutație (schimbare) la nivelul genei care controlează producția de AADC (denumită și *dopa decarboxilază* sau gena *DDC*). Afecțiunea împiedică dezvoltarea sistemului nervos al copilului, ceea ce înseamnă că multe dintre funcțiile corpului nu se dezvoltă corect în copilărie, incluzând mișcarea, mâncatul, respirația, vorbirea și capacitatea mentală.

Cum funcționează Upstaza

Substanța activă din Upstaza, eladocagen exuparvovec, este un tip de virus numit virus c care a fost modificat pentru a include o copie a genei *DDC* gene care funcționează corect. Upstaza este administrată prin perfuzie (picurare) într-o zonă a creierului numită putamen, unde se produce AADC. Virusul adeno-asociat permite genei *DDC* să treacă în celulele creierului. Astfel, Upstaza permite celulelor să producă AADC, astfel încât organismul să poată produce apoi substanțele de care are nevoie sistemul nervos.

Virusul adeno-asociat folosit pentru a livra gena nu provoacă boli la om.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Upstaza dumneavoastră sau copilului dumneavoastră

Dumneavoastră sau copilului dumneavoastră nu i se va administra Upstaza:

- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră este alergic eladocagen exuparvovec sau la oricare dintre componentele acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

- Pot apărea sau se pot agrava mișcări spasmodice ușoare sau moderate necontrolabile (numite și dischinezie) sau tulburări de somn (insomnie) la 1 lună după tratamentul cu Upstaza, iar acestea pot dura câteva luni ulterior. Medicul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră va decide dacă copilul dumneavoastră are nevoie de tratament pentru aceste efecte.
- Medicul vă va monitoriza pe dumneavoastră sau pe copilul dumneavoastră pentru complicații ale tratamentului cu Upstaza, cum ar fi scurgerea lichidului care înconjoară creierul, meningită sau encefalită.
- În următoarele câteva zile după intervenția chirurgicală, medicul vă va monitoriza pe dumneavoastră sau copilul dumneavoastră pentru orice complicații apărute după intervenția chirurgicală, boală sau anestezia generală. O parte dintre simptomele bolii pot fi amplificate în timpul acestei perioade.
- O parte dintre simptomele specifice deficitului de AADC pot persista după tratament, astfel de exemple pot include impact asupra dispoziției, transpirațiilor și temperaturii corpului.
- După tratament, unele medicamente pot pătrunde în lichidele corporale ale copilului dumneavoastră (de exemplu, lacrimi, sânge, secreții nazale și lichid cefalorahidian); acest lucru este cunoscut ca „răspândire”. Copilul dumneavoastră și îngrijitorul copilului (în special dacă este gravidă, alăptează sau cu un sistem imunitar suprimat) trebuie să poarte mănuși și să plaseze orice pansamente folosite și alte materiale reziduale cu lacrimi și secreții nazale în pungi etanșe înainte de a le arunca. Trebuie să respectați aceste precauții timp de 14 zile.
- Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră trebuie să nu doneze sânge, organe, țesuturi și celule pentru transplant după tratamentul cu Upstaza. Aceasta deoarece Upstaza este un medicament de terapie genică.

Copii și adolescenți

Upstaza **nu a** fost studiat la copii cu vârsta sub 18 luni. Pentru copiii cu vârsta peste 12 ani este disponibilă doar o experiență limitată.

Upstaza împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente.

Medicul dumneavoastră va confirma dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră i se pot administra vaccinurile în mod obișnuit sau dacă sunt necesare ajustări ale calendarului de vaccinare.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Efectele acestui medicament asupra sarcinii și copilului nenăscut nu sunt cunoscute.

Upstaza nu a fost studiat la femei care alăptează.

Nu există informații privind efectul Upstaza asupra fertilității masculine sau feminine.

Upstaza conține sodiu și potasiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de potasiu (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

3. Cum se administrează Upstaza dumneavoastră sau copilului dumneavoastră

- Upstaza va fi administrat dumneavoastră sau copilului dumneavoastră într-o sală de operație de către neurochirurghi experimentați în chirurgia creierului.
- Upstaza este administrat sub anestezie. Neurochirurgul va discuta cu dumneavoastră despre anestezie și despre modul în care va fi administrată.
- Înainte de a administra Upstaza, neurochirurgul va face două mici găuri în craniul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră, câte una pe fiecare parte.
- Upstaza va fi apoi perfuzat prin aceste orificii în patru locuri din creierul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră, într-o zonă numită putamen.
- După perfuzie, cele două găuri vor fi închise, iar dumneavoastră sau copilului dumneavoastră i se va efectua o scanare cerebrală.
- Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră va trebui să rămână în sau în apropierea spitalului timp de câteva zile pentru a se monitoriza recuperarea și pentru verificarea oricăror reacții adverse în urma intervenției chirurgicale sau anesteziei de către neurochirurg.
- Medicul vă va vedea copilul în spital de două ori, o dată la aproximativ 1 săptămână după operație, iar apoi la 3 săptămâni după operație, pentru a continua urmărirea recuperării și pentru a verifica eventualele reacții adverse în urma intervenției chirurgicale și a tratamentului.

Dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră i se administrează mai mult Upstaza decât trebuie

Întrucât acest medicament este administrat dumneavoastră sau copilului dumneavoastră de către un medic, este puțin probabil ca copilul dumneavoastră să primească prea mult. Dacă se întâmplă acest lucru, medicul dumneavoastră va trata simptomele, după cum este necesar.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Pot apărea următoarele reacții adverse în urma administrării Upstaza:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Insomnie (dificultate în a adormi)
- Dischinezie (mișcări spasmodice necontrolabile)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Dificultăți de hrănire
- Iritabilitate
- Producție crescută de salivă

Pot apărea următoarele reacții adverse în urma operației pentru administrarea Upstaza:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Niveluri scăzute ale numărului de globule roșii din sânge (anemie)
- Scurgerea lichidului care înconjoară creierul (numită lichid cefalorahidian) (simptomele posibile includ durere de cap, greață și vărsături, durere la nivelul gâtului sau rigiditate, modificare a auzului, senzație de dezechilibru, amețeală sau vertij)

Următoarele reacții adverse pot apărea în următoarele 2 săptămâni, după intervenția chirurgicală pentru administrarea Upstaza, din cauza anesteziei sau al efectelor după intervenția chirurgicală:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- pneumonie
- nivel scăzut de potasiu în sânge
- iritabilitate
- hipotensiune arterială (presiune scăzută a sângelui)
- sângerare gastrointestinală, diaree
- escare de presiune
- febră
- sunete respiratorii anormale

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- gastroenterită
- dischinezie (mișcări bruște necontrolate)
- cianoză (decolorarea în albastru a pielii cauzată de lipsa de oxigen în sânge)
- șoc hipovolemic (pierdere severă de sânge sau fluide corporale)
- insuficiență respiratorie
- ulcerații bucale
- erupție pe piele din cauza scutecului, erupție pe piele
- hipotermie (temperatură corporală scăzută)
- extracție dentară

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Upstaza

Următoarele informații sunt destinate strict medicilor.

Upstaza va fi păstrat la spitalul dvs. Trebuie să fie păstrat și transportat congelate la temperaturi $\leq -65^{\circ}\text{C}$. Este dezghețat înainte de utilizare și, după dezghețare, trebuie utilizat în decurs de 6 ore. Nu trebuie re congelat.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Upstaza

- Substanța activă este eladocagen exuparvovec. Fiecare 0,5 ml de soluție conține $2,8 \times 10^{11}$ genomi vector de eladocagen exuparvovec.

Celelalte componente sunt clorură de potasiu, clorură de sodiu, dihidrogenofosfat de potasiu, hidrogenofosfat disodic, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile (vezi sfârșitul pct. 2. „Upstaza conține sodiu și potasiu”).

Cum arată Upstaza și conținutul ambalajului

Upstaza este o soluție perfuzabilă limpede până la ușor opacă, incoloră până la alb pal, furnizată într-un flacon din sticlă transparentă.

Fiecare cutie conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a fost autorizat în „circumstanțe excepționale”. Aceasta înseamnă că, din cauza rarității bolii, nu a fost posibilă obținerea de informații complete despre acesta.

Agencia Europeană a Medicamentului va revizui orice informații noi care ar putea deveni disponibile în fiecare an, iar acest prospect va fi actualizat, după caz.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**Instrucțiuni privind prepararea, administrarea, măsurile care trebuie adoptate în cazul expunerii accidentale și eliminarea Upstaza**

Fiecare flacon este numai pentru o singură utilizare. Acest medicament trebuie perfuzat numai cu canula ventriculară SmartFlow.

Precauții care trebuie luate înaintea manipulării sau administrării medicamentului

Acest medicament conține virus modificat genetic. În timpul pregătirii, administrării și eliminării, echipamentul individual de protecție (care include halat de laborator, ochelari de protecție, mască și mănuși) trebuie să fie purtat în timpul gestionării eladocagen exuparovec și a materialelor care au intrat în contact cu soluția (deșeu solid și lichid)

Decongelare în farmacia spitalului

- Upstaza este livrată la farmacie congelată și trebuie păstrată în cutie la $\leq -65^{\circ}\text{C}$ până la prepararea pentru utilizare.
- Upstaza trebuie manipulată aseptice în condiții sterile.

- Lăsați flaconul congelat din Upstaza să se decongeleze în poziție verticală la temperatura camerei până când conținutul este dezghețat complet. Răsturnați ușor flaconul de aproximativ 3 ori, NU agitați.
- Inspectați Upstaza după amestecare. Dacă sunt vizibile particule, turbiditate sau modificări de culoare, nu utilizați medicamentul.

Preparare înainte de administrare

- Transferați flaconul, seringă, acul, capacul seringii, pungile sterile sau învelișurile sterile care respectă procedura spitalului pentru transferul și utilizarea seringii umplute în blocul operator planificat și eticheta în Dulapul de siguranță pentru produse biologice (BSC). Purtați mănuși sterile și alte echipamente de protecție personală (inclusiv halat de laborator, ochelari de protecție și mască) conform procedurii normale pentru activitatea aferentă BSC.
- Deschideți seringă de 1 ml sau 5 ml [seringile de 1 ml sau 5 ml, din polipropilenă cu piston din elastomer fără latex, lubrifiat cu ulei siliconic de uz medical] și etichetați-o ca seringă umplută cu medicament conform procedurii de farmacie și reglementărilor locale.
- Atașați acul cu filtru de calibru 18 sau 19 [calibrul 18 sau 19, de 1,5 inci, oțel inoxidabil, ace cu filtru de 5 μm] la seringă.
- Extrageți volumul complet al flaconului de Upstaza în seringă. Răsturnați flaconul și seringă și extrageți parțial sau înclinați acul după cum este necesar pentru a maximiza recuperarea medicamentului.
- Trageți aer în seringă astfel încât acul să fie golit de produs. Scoateți cu atenție acul din conectorul seringă de 1 ml sau 5 ml care conține Upstaza. Scoateți aerul din seringă până când nu mai sunt bule de aer și apoi puneți un capac fără filet pe seringă.
- Înfășurați seringă într-o pungă de plastic sterilă (sau mai multe pungi pe baza procedurii standard a spitalului) și așezați-o într-un recipient secundar adecvat (de exemplu răcitor din plastic dur) pentru livrare la blocul operator la temperatura camerei. Utilizarea seringii (adică conectarea seringii la pompa seringii pompa și începerea amorsării canulei) trebuie să înceapă în decurs de 6 ore de la începerea decongelării produsului.

Administrare în blocul operator

- Conectați strâns seringă conținând Upstaza la canula ventriculară SmartFlow.
- Instalați seringă cu Upstaza într-o pompă de perfuzie cu seringă compatibilă cu conectorul seringă de 1 ml sau 5 ml. Utilizați Upstaza cu pompa de perfuzie la 0,003 ml/minut până când prima picătură de Upstaza poate fi văzută din vârful acului. Opriți-vă și așteptați până când este gata pentru perfuzie.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului și în caz de expunere accidentală

- Trebuie evitată expunerea accidentală la eladocagen exuparvovec, inclusiv contactul cu pielea, ochii și mucoasele.
- În cazul expunerii la nivelul pielii, zona afectată trebuie curățată temeinic cu săpun și apă timp de cel puțin 5 minute. În cazul expunerii la nivelul ochilor, zona afectată trebuie curățată temeinic cu săpun și apă timp de cel puțin 5 minute.
- În cazul vătămării prin înțepare cu acul, zona afectată trebuie curățată bine cu săpun și apă și/sau un dezinfectant.
- Orice eladocagen exuparvovec neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale pentru deșeurile farmaceutice. Potențialele scurgeri trebuie șterse cu tifon absorbant și dezinfectate, utilizând o soluție de înălbitor urmată de șervețele cu alcool.
- După administrare, riscul de răspândire este considerat a fi scăzut. Se recomandă ca îngrijitorii și familiile pacienților să fie instruiți și să urmeze măsurile de precauție adecvate de manipulare a lichidelor corporale ale pacientului și a deșeurilor timp de 14 zile după administrarea eladocagenului exuparvovec (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.4).

Doze

Tratamentul trebuie administrat într-un centru specializat în neurochirurgie stereotactică, de către un neurochirurg calificat, în condiții aseptice controlate.

Pacienții vor primi o doză totală de $1,8 \times 10^{11}$ vg sub forma a patru perfuzii de 0,08 ml ($0,4 \times 10^{11}$ vg) (două per putamen).

Dozele sunt aceleași pentru întreaga populație acoperită de indicație.

Mod de administrare

Administrare intraputamenală.

Administrarea Upstaza poate provoca scurgeri de lichid cefalorahidian. Pacienții care urmează tratamentul cu Upstaza trebuie monitorizați cu atenție după administrare.

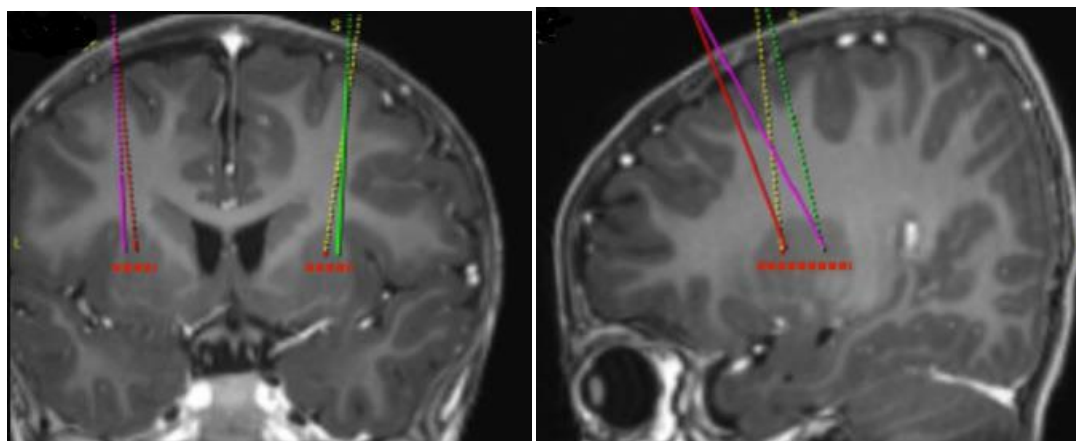
Administrare neurochirurgicală

Upstaza este un flacon pentru o singură utilizare, administrat prin perfuzie bilaterală intraputamenală într-o singură sesiune chirurgicală în două locuri per putamen. Se efectuează patru perfuzii separate cu volume egale la putamen anterior drept, putamen posterior drept, putamen anterior stâng și putamen posterior stâng.

Urmați pașii de mai jos pentru a administra Upstaza:

- Locurile de perfuzare țintă sunt definite conform practicii neurochirurgicale stereotactice standard. Upstaza se administrează sub formă de perfuzie bilaterală (2 perfuzii per putamen) cu o canulă intracraniană. Cele 4 ținte finale pentru fiecare traiectorie trebuie definite ca 2 mm dorsal față de (deasupra) punctele țintă anterior și posterior din planul median-orizantal (Figura 1).

Figura 1 Patru puncte țintă pentru locurile perfuziei



- După finalizarea înregistrării stereotactice, trebuie marcat punctul de intrare de pe craniu. Trebuie efectuat accesul chirurgical prin craniu și dura.
- Canula de perfuzie este amplasată la punctul desemnat din putamen folosind instrumente stereotactice, pe baza traiectoriilor planificate. De reținut, canula de perfuzie este plasată, iar perfuzarea se efectuează separat pentru fiecare putamen.
- Upstaza este perfuzat cu o viteză de 0,003 ml/minut la fiecare dintre cele 2 puncte țintă din fiecare putamen; 0,08 ml de Upstaza sunt perfuzați per centru putaminal, ceea ce duce la 4 perfuzii cu un volum total de 0,320 ml (sau $1,8 \times 10^{11}$ vg).

- Începând cu primul loc țintă, canula este introdusă printr-o gaură de freză în putamen și apoi retrasă încet, distribuind 0,08 ml de Upstaza, pe traiectoria planificată, pentru optimizarea distribuției în interiorul putamenului.
- După prima perfuzie, canula este retrasă și apoi reintrodusă la următorul punct țintă, repetând aceeași procedură pentru celelalte 3 puncte țintă (anterior și posterior al fiecărui putamen).
- După procedurile standard de închidere neurochirurgicală, pacientului i se efectuează apoi o examinare de imagistică (imagistică prin rezonanță magnetică [IRM]) sau prin tomografie computerizată [TC] postoperatorie, pentru a se asigura că nu există complicații (adică sângerare).
- Pacientul trebuie să se afle în vecinătatea spitalului în care a fost efectuată procedura timp de minimum 48 de ore după procedură. Pacientul poate reveni acasă, după procedură, pe baza recomandărilor medicului curant. Îngrijirea post-tratament trebuie administrată de neurochirurg sau neurolog. Pacientul trebuie să efectueze o monitorizare la 7 zile după intervenția chirurgicală pentru a se asigura că nu au apărut complicații. O a doua vizită de monitorizare trebuie să aibă loc la 2 săptămâni mai târziu (adică la 3 săptămâni după intervenția chirurgicală) pentru a monitoriza recuperarea post-chirurgicală și apariția evenimentelor adverse.
- Pacienților li se va oferi posibilitatea de a se înrola într-un registru pentru a evalua în continuare siguranța și eficacitatea pe termen lung a tratamentului în condiții normale de practică clinică.