

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vektorskih genomov (vg)/0,5 ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Eladokagen eksuparvovek je zdravilo za gensko zdravljenje, ki izraža humani encim aromatične L-aminokislinske dekarboksilaze (hAADC).

Je rekombinantni, z adenovirusi povezan vektor na osnovi serotipa 2 (AAV2), ki se ne replicira in vsebuje cDNK humanega gena dopa dekarboksilaze (DDC) pod nadzorom takojšnjega zgodnjega promotorja citomegalovirusa.

Eladokagen eksuparvovek se s tehnologijo rekombinantne DNK proizvaja v človeških embrionalnih ledvičnih celicah.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Ena viala za enkratni odmerek vsebuje $2,8 \times 10^{11}$ vg eladokagen eksuparvoveka v 0,5 ml ekstrakcijske raztopine. En ml raztopine vsebuje $5,6 \times 10^{11}$ vg eladokagen eksuparvoveka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje.

Po odtajanju iz zamrznjenega stanja je raztopina za infundiranje bistra do rahlo motna, brezbarvna do belkasta tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Upstaza je indicirano za zdravljenje bolnikov, starih 18 mesecev in več, s klinično, molekularno in genetsko potrjeno diagnozo pomanjkanja aromatične L-aminokislinske dekarboksilaze (AADC) s hujšo obliko fenotipa (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora v nadzorovanih aseptičnih pogojih izvajati usposobljen nevrokirurg v centru, ki je specializiran za stereotaktično nevrokirurgijo.

Odmerjanje

Bolniki bodo prejeli skupni odmerek $1,8 \times 10^{11}$ vg v obliki štirih 0,08-ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) infuzij (dve na putamen).

Odmerjanje je enako za celotno populacijo, na katero se nanaša indikacija.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost eladokagen eksuparvoveka pri otrocih, mlajših od 18 mesecev, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Izkušenj pri bolnikih, starih 12 let in več, je malo. Varnost in učinkovitost eladokagen eksuparvoveka pri teh bolnikih še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1.

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Okvara jeter ali ledvic

Varnost in učinkovitost eladokagen eksuparvoveka pri bolnikih z jetrno in ledvično okvaro nista bili ocenjeni.

Imunogenost

Podatkov o varnosti in učinkovitosti za bolnike, pri katerih so bile ravni protiteles pred zdravljenjem $AAV2 > 1 : 50$ ni na voljo (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Intraputaminalno.

Priprava

Zdravilo Upstaza je sterilna raztopina za infundiranje, ki pred uporabo zahteva odtajanje in pripravo v bolnišnični lekarni.

Za natančna navodila glede priprave, dajanja, ukrepov v primeru nenamerne izpostavljenosti in odstranjevanja zdravila Upstaza glejte poglavje 6.6.

Nevrokirurška uporaba

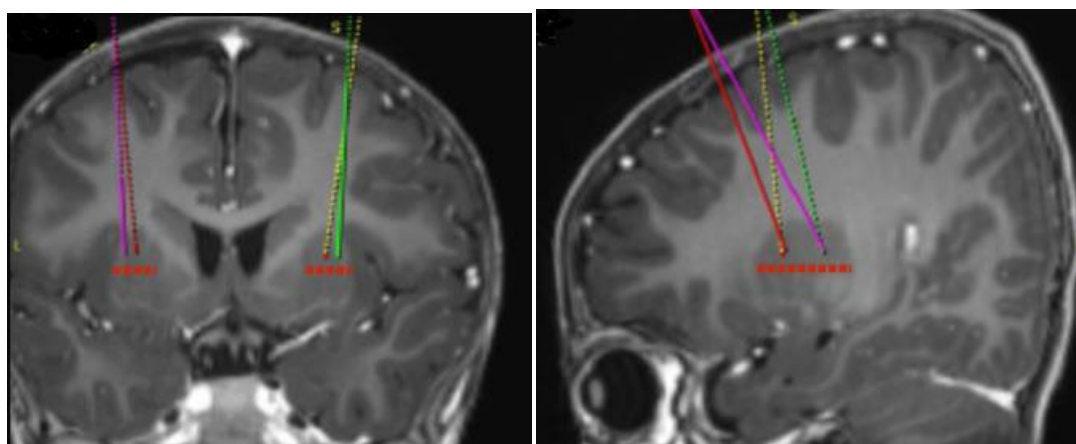
Zdravilo Upstaza je viala za enkratno uporabo, ki se daje z obojestransko intraputaminalno infuzijo v enem kirurškem posegu na dveh mestih v vsakem putamnu. Štiri ločene infuzije z enakim volumnom so uporabljene za desni anteriorni putamen, desni posteriorni putamen, levi anteriorni putamen in levi posteriorni putamen.

Za navodila o pripravi kirurškega mesta za infuzijo zdravila Upstaza glejte poglavje 6.6.

Ciljna mesta infundiranja so določena v skladu s standardno stereotaktično nevrokirurško prakso.

Zdravilo Upstaza se daje v obliki obojestranske infuzije (2 infuziji na putamen) z intrakranialno kanilo. Končna 4 ciljna mesta za vsako od poti je treba določiti na 2 mm dorzalno (nad) anteriornima in posteriornima ciljnim točkama v srednji horizontalni ravnini (slika 1).

Slika 1 **Štiri ciljne točke za mesta infundiranja**



- Ko je stereotaktična registracija končana, je treba na lobanji označiti vstopno točko. Uporabite kirurški dostop skozi lobanjsko kost in duro.

- Infuzijska kanila se namesti na ciljno točko v putamnu s stereotaktičnimi orodji na podlagi načrtovanih poti. Upoštevajte, da namestitev infuzijske kanile in infundiranje potekata ločeno za vsak putamen.
- Zdravilo Upstaza se infundira s hitrostjo 0,003 ml/min na vsaki od 2 ciljnih točk za posamezni putamen; na posamezno mesto putamna se infundira 0,08 ml zdravila Upstaza, kar skupaj predstavlja 4 infuzije s skupnim volumnom 0,320 ml (ali $1,8 \times 10^{11}$ vg).
- Začnemo s prvim ciljnim mestom, kjer vstavimo kanilo skozi izvrtino v putamen in jo nato počasi izvlečemo ter porazdelimo 0,08 ml zdravila Upstaza po načrtovani poti, da dosežemo optimalno porazdelitev po putamnu.
- Po prvi infuziji kanilo izvlečemo in jo nato ponovno vstavimo na naslednji ciljni točki ter tako enak postopek ponovimo za preostale 3 ciljne točke (anteriorne in posteriorne za vsak putamen).
- Po standardnih postopkih nevrokirurškega zapiranja bolnik nato opravi pooperativno slikanje možganov (magnetna resonanca [MRS] ali računalniška tomografija [CT]), s čimer se prepričamo, da ni zapletov (tj. krvavitev).
- Bolnik mora biti še vsaj 48 ur po opravljenem posegu v bližini bolnišnice, kjer je bil poseg izveden. Bolnik se lahko vrne domov po posegu na podlagi ocene lečečega zdravnika. Oskrbo po zdravljenju morata voditi nevrokirurg in napotitveni nevrolog. Bolnik mora opraviti kontrolni obisk 7 dni po kirurškem posegu, da se zagotovi, da ni prišlo do zapletov. Drugi kontrolni obisk mora biti izveden 2 tedna kasneje (tj. 3 tedne po operaciji), da se spremlja pooperativno okrevanje in pojav neželenih učinkov.
- Bolniki bodo lahko vključeni v register z namenom nadaljnjega ocenjevanja dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravljenja v normalnih pogojih klinične prakse.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri pripravi in infundiranju zdravila Upstaza vedno uporabljajte ustrezne aseptične tehnike.

Spremljanje

Bolnike, ki se zdravijo z gensko terapijo, je treba v perioperativnem obdobju natančno spremljati glede zapletov, povezanih s posegom, zapletov, povezanih z njihovo osnovno boleznijo, in tveganj, povezanih s splošno anestezijo. Bolniki lahko doživijo poslabšanje simptomov njihovega osnovnega pomanjkanja AADC kot posledico operacije in anestezije (glejte poglavje 4.8).

Avtonomni in serotonergični simptomi AADC lahko ostanejo po zdravljenju z eladokagen eksuparvovekom.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Imunogenost

Izkušenj z uporabo eladokagen eksuparvoveka pri bolnikih z ravnmi protiteles anti-AAV2 > 1 : 50 pred zdravljenjem ni na voljo.

Odtekanje cerebrospinalne tekočine

Do odtekanja cerebrospinalne tekočine (CSF) pride, ko je v možganski ovojnici okrog možganov ali hrbtenjače luknja, kar omogoča, da CSF odteka. Zdravilo Upstaza se daje z obojestransko intraputaminsko infuzijo skozi izvrtine, zato lahko po operativnem posegu pride do odtekanja cerebrospinalne tekočine. Bolnike, pri katerih se izvaja zdravljenje z eladokagen eksuparvovekom, je treba skrbno spremljati glede odtekanja CFS, zlasti zaradi tveganja za meningitis in encefalitis.

Diskinezija

Bolniki s pomanjkanjem AADC lahko imajo zaradi kroničnega pomanjkanja dopamina povečano občutljivost na dopamin. O diskineziji so poročali pri 26/30 bolnikov po zdravljenju z eladokagen eksuparvovekom (glejte poglavje 4.8). Diskinezija se pojavi zaradi občutljivosti na dopamin in se običajno začne en mesec po prejemu genske terapije in se postopoma zmanjšuje več mesecev. Z rutinsko zdravstveno oskrbo, npr. z anti-dopaminergičnim zdravljenjem (npr. risperidon), so primere diskinezije obvladali (glejte poglavje 5.1).

Tveganje izločanja zdravila

Tveganje za izločanje zdravila je majhno zaradi zelo omejene sistemske porazdelitve eladokagen eksuparvoveka (glejte poglavje 5.2). Kot previdnostni ukrep je treba bolnike/skrbnike opozoriti na ustrezno ravnanje z odpadnimi materiali v obliki obvez in/ali izločkov (solze, kri, izločki iz nosu in likvor), ki lahko vključuje shranjevanje odpadnega materiala v zatesnjenih vrečkah pred odlaganjem, ter na to, da morajo med menjavo obvez in odlaganjem odpadkov uporabljati rokavice. Te previdnostne ukrepe za ravnanje z zdravilom je treba upoštevati 14 dni po uporabi eladokagen eksuparvoveka. Priporočljivo je, da bolniki/skrbniki za menjavo obvez in odlaganje odpadkov uporabijo rokavice, zlasti v primeru nosečnosti, dojenja ali imunske pomanjkljivosti skrbnikov.

Darovanje krvi, organov, tkiva in celic

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Upstaza, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev.

Vsebnost natrija in kalija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez kalija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Medsebojnega delovanja zaradi zelo omejene sistemske porazdelitve eladokagen eksuparvoveka ni pričakovati.

Cepjenja

O medsebojnem delovanju med splošnimi cepljenji in dajanjem genske terapije niso poročali. Zdravstveni delavec mora ugotoviti, ali so potrebne prilagoditve bolnikovega razporeda cepljenja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Glede na pomanjkanje sistemske izpostavljenosti in zanemarljivo biološko porazdelitev v spolnih žlezah je tveganje prenosa v zarodni liniji nizko.

Nosečnost

Podatkov o uporabi eladokagen eksuparvoveka pri nosečnicah ni. Študij razmnoževanja pri živalih z eladokagen eksuparvovekom niso izvedli (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se eladokagen eksuparvovek izloča v materino mleko.

Eladokagen eksuparvovek se po intraputaminalni uporabi ne absorbira sistemsko, zato se ne pričakuje učinek na dojene novorojence/otroke.

Plodnost

Klinični ali neklinični podatki o učinku eladokagen eksuparvoveka na plodnost niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Informacije o varnosti so zbirali v 3 odprtih kliničnih študijah, v katerih je 30 bolnikov s pomanjkanjem AADC, starih od 19 mesecev do 8,5 leta, prejelo eladokagen eksuparvovek. Bolniki so bili spremljani med zdravljenjem, ki je v povprečju trajalo 59,3 meseca (najmanj 11,8 meseca do največ 5,7 leta). Šestindvajset bolnikov, zdravljenih v kliničnih študijah, je bilo vključenih v dolgoročno spremljevalno študijo. Trajanje spremljanja od začetka genske terapije je obsegalo od 27,2 do 126,5 meseca (približno 2 do 10,5 leta).

Najpogostejši neželeni učinek je bila diskinezija; o njej so poročali pri 26 (86,7 %) bolnikih, najpogostejša pa je bila v prvih 2 mesecih po zdravljenju.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so opisani v preglednici 1. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1 Neželeni učinki, ki so se pojavili pri ≥ 2 bolnikih v 3 odprtih kliničnih študijah (n = 30)

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Presnovne in prehranske motnje		motnje hranjenja
Psihiatrične motnje	začetna nespečnost	razdražljivost
Bolezni živčevja	diskinezija	
Bolezni prebavil		hipersekrecija žlez slinavk

Preglednica 2 Neželeni učinki, povezani z nevrokirurgijo, ki so se pojavili pri ≥ 2 bolnikih v 3 odprtih kliničnih študijah (n = 30)

Kategorija neželenega učinka	Zelo pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Anemija
Bolezni živčevja	odtekanje cerebrospinalne tekočine ^a

^a Lahko vključuje psevdomeningocelo

Preglednica 3 Neželeni učinki, povezani z anestezijo in pooperativni neželeni učinki, ki so se pojavili pri ≥ 2 bolnikih v ≤ 2 tednih po odmerjanju v 3 odprtih kliničnih študijah (n = 30)

Kategorija neželenega učinka	Zelo pogosti	Pogosti
Infekcijske in parazitske bolezni	pljučnica	gastroenteritis
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija	
Psihiatrične motnje	razdražljivost	
Bolezni živčevja		diskinezija
Srčne bolezni		cianoza
Žilne bolezni	hipotenzija	hipovolemični šok
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		odpoved dihal
Bolezni prebavil	krvavitev iz zgornjih prebavil, driska	ustne razjede
Bolezni kože in podkožja	dekubitusne razjede	plenični dermatitis, izpuščaj
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija nenormalni zvoki pri dihanju	hipotermija
Kirurški in drugi medicinski posegi		ekstrakcija zoba

Opis določenih neželenih učinkov

Diskinezija

O primerih diskinezije so poročali pri 26 (86,7 %) preiskovancih (glejte poglavje 4.4). Od 37 primerov diskinezije je bilo 35 dogodkov blagih do zmernih, 2 pa huda. Večina dogodkov se je razrešila v približno 2 mesecih, vsi pa so bili razrešeni v 7 mesecih po pojavu simptomov. Povprečni čas do pojava dogodkov diskinezije je bil 25 dni po prejemu genske terapije. Z rutinsko zdravstveno oskrbo, npr. z anti-dopaminergičnim zdravljenjem, so primere diskinezije obvladali. V obdobju trženja so bili opaženi primeri diskinezije, za katere je trajalo več kot 7 mesecev, da so izzveneli.

Imunogenost

V kliničnih študijah so lahko sodelovali bolniki s titri protiteles anti-AAV2 $< 1 : 1200$. Toda vsi bolniki, ki so prejeli eladokagen eksuparvovek, so imeli pred zdravljenjem titer anti-AAV2 v vrednosti $1 : 50$ ali manj. Po zdravljenju je bila večina preiskovancev (n = 20) vsaj enkrat v prvih 12 mesecih pozitivna za anti-AAV2. Na splošno so se ravni protiteles stabilizirale ali sčasoma zmanjšale. V nobeni od kliničnih študij ni bilo posebnega programa spremljanja, ki bi zajemal morebitne imunogene reakcije, vendar pa niso poročali, da bi bila prisotnost protiteles anti-AAV2 v kliničnih študijah povezana s povečano resnostjo, številom neželenih učinkov ali zmanjšano učinkovitostjo. Izkušenj z uporabo eladokagen eksuparvoveka pri bolnikih z ravnimi protiteles anti-AAV2 $> 1 : 50$ pred zdravljenjem ni na voljo. Imunskega odziva na transgen in celičnega imunskega odziva niso merili.

Odtekanje cerebrospinalne tekočine

Pri treh bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli eladokagen eksuparvovek, je prišlo do odtekanja cerebralne tekočine. En bolnik je poročal o dveh ločenih dogodkih kot o resnih neželenih dogodkih, ki bi lahko bili povezani s kirurškim posegom, medtem ko ostali dogodki niso bili resni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zaradi nadzorovanega in nevrokirurškega dajanja je tveganje prevelikega odmerjanja malo verjetno. Kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem eladokagen eksuparvoveka ni. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo simptomatsko in podporno zdravljenje po presoji lečечеga zdravnika. Za sistemski imunski odziv je priporočljivo natančno klinično opazovanje in spremljanje laboratorijskih parametrov (vključno s celotno krvno sliko z diferencialom in obsežno presnovno sliko). Za navodila v primeru nenamerne izpostavljenosti glejte poglavje 6.6.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, encimi; oznaka ATC: A16AB26

Mehanizem delovanja

Pomanjkanje AADC je prirojena napaka biosinteze nevrottransmitterjev z avtosomnim recesivnim dedovanjem v genu dopa dekarboksilaze (*DDC*). Gen *DDC* kodira encim AADC, ki pretvarja L-3,4-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) v dopamin. Mutacije v genu *DDC* povzročijo zmanjšanje ali odsotnost encimske aktivnosti AADC, kar povzroči zmanjšanje ravni dopamina in nezmožnost večine bolnikov s pomanjkanjem AADC glede doseganja razvojnih mejnikov.

Eladokagen eksuparvovek je genska terapija na osnovi rekombinantnega vektorja AAV2, ki vsebuje človeško cDNK za gen *DDC*. Po infundiranju v putamen zdravilo sproži izražanje encima AADC in posledično proizvodnjo dopamina, s tem pa tudi razvoj motorične funkcije pri zdravljenih bolnikih s pomanjkanjem AADC.

Farmakodinamični učinki

Privzem L-6-[¹⁸F] fluoro-3, 4-dihidroksifenilalanin (¹⁸F-DOPA) v centralni živčni sistem (CNS) Merjenje privzema ¹⁸F-DOPA v putamen s pomočjo slikanja s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET), ki sledi zdravljenju, je objektivno merjenje proizvodnje dopamina de novo v možganih in ocena uspešnosti in stabilnosti transdukcije gena *DDC* skozi čas. Večina bolnikov je pokazala majhno trajno povečanje privzema, specifičnega za PET. Povečanje se je pokazalo že po 6 mesecih, nadalje se je povečalo do 12. meseca po zdravljenju in je trajalo vsaj 5 let.

Preglednica 4 Sprememba privzema ¹⁸F-DOPA v odstotkih glede na izhodiščno vrednost po zdravljenju z eladokagen eksuparvovekom (študiji AADC-010 in AADC-011)

Časovna točka	12. mesec (n = 19)	24. mesec (n = 17)	60. mesec (n = 11)
Privzem, specifičen za PET % spremembe od izhodišča	220,3	261,39	287,88

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost genske terapije z zdravilom Upstaza je bila ocenjena v 2 kliničnih študijah (AADC-010, AADC-011). V ti 2 študiji je bilo skupaj vključeno 22 bolnikov s hudim pomanjkanjem AADC z diagnozo pomanjkanja homovanilinske kisline in 5-hidroksiindoleocetne kisline ter zvišano ravno L-DOPA v CSF, prisotnostjo genske mutacije *DDC* na obeh alelih ter prisotnostjo kliničnih simptomov pomanjkanja AADC (vključno z zakasnitvijo v razvoju, hipotonijo, distonijo in okulogično krizo [OGC]). Ti bolniki ob izhodišču niso dosegli motoričnih mejnikov, vključno z nadzorom glave, sposobnostjo sedenja, stanja ali hoje, kar ustreza hudi obliki fenotipa. Bolniki so med

eno operacijo prejeli skupni odmerki $1,8 \times 10^{11}$ vg (N = 13) ali $2,4 \times 10^{11}$ vg (N = 9). Rezultati za parametre učinkovitosti in varnosti so bili pri obeh odmerkih podobni.

Podatki, zbrani po časovnih točkah 60. in 12. meseca v študiji AADC-010 oziroma študiji AADC-011, so bili zbrani v dolgoročni spremljevalni študiji AADC-1602, kot je navedeno spodaj, s presečnim datumom podatkov 16. junij 2023.

Študija AADC-CU/1601 je bila izvedena z zdravljenjem iz starejšega proizvodnega procesa. Ta študija je vključevala 8 preiskovancev in pokazala podobne rezultate, koristi pa so trajale do 126,5 meseca.

Motorična funkcija

Doseganje motoričnega mejnika je bilo izpeljano iz lestvice Peabody Developmental Motor Scale, različica 2 (PDMS-2). PDMS-2 je ocena motoričnega razvoja otroka do razvojne starosti 5 let, ki ocenjuje tako grobe kot fine motorične veščine in vključuje elemente, ki še posebej zajamejo doseganje motoričnih mejnikov. Elementi motoričnih veščin PDMS-2 so bili izbrani za določanje števila bolnikov, ki so dosegli vsaj naslednje motorične mejnike: (obvladanje veščine – ocena 2): 1) popoln nadzor glave (sedi s podporo v bokih in glavo drži poravnano, medtem ko jo obrača in igrači sledi 8 sekund), 2) sedenje brez pomoči (sedi brez pomoči in 60 sekund ohranja ravnotežje v sedečem položaju), 3) stanje s podporo (naredi vsaj 4 izmenične korake na mestu ali v gibanju naprej, pri čemer so roke ocenjevalca okoli otrokovega trupa) in 4) hoja s pomočjo (prehodi vsaj 8 metrov z izmeničnimi koraki, pri čemer je ocenjevalec ob bolniku in ga drži le za eno roko).

Preglednica 5 povzema primarno analizo, v kateri je bilo ocenjeno število bolnikov, ki so po 24, 60 in 96 mesecih po genski terapiji osvojili ključne motorične mejnike (obvladanje).

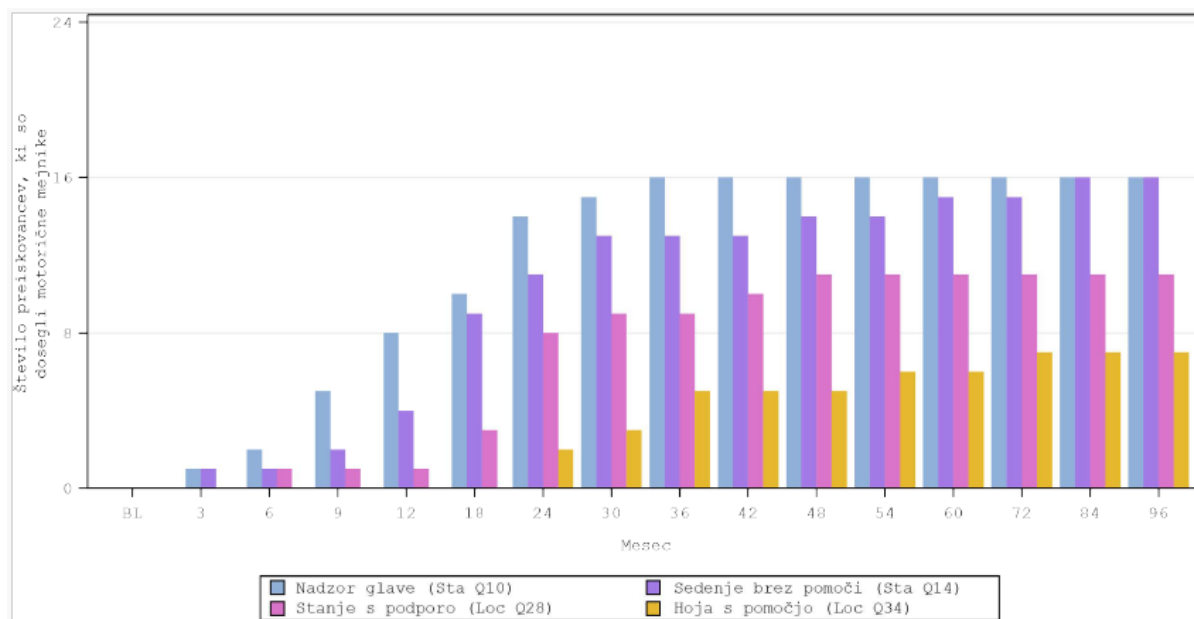
Zdravljenje z eladokagen eksuparvovekom je pokazalo osvojitve motoričnih mejnikov, ki so jo opazili že 3 mesece po operaciji. Pridobivanje ključnih motoričnih mejnikov se je nadaljevalo ali ohranilo po 24 mesecih in je trajalo do 96 mesecev, kar pomeni 8 let spremljanja (slika 2).

Preglednica 5 Skupno število preiskovancev, ki so dosegli motorične mejnike PDMS-2 (obvladanje) v 24. mesecu, 60. mesecu in 96. mesecu (študije AADC-010, AADC-011 in AADC-1602; N = 22)

Motorični mejnik/mesec	Število bolnikov (%)		
	24. mesec	60. mesec	96. mesec
Popoln nadzor glave	14 (64)	16 (73)	16 (73)
Sedenje brez pomoči	11 (50)	15 (68)	16 (73)
Stanje s podporo	8 (36)	11 (50)	11 (50)
Hoja s pomočjo	2 (9)	6 (27)	7 (32)

Slika 2

Skupno število preiskovancev, ki so do 96. meseca pokazali motorični mejnik (obvladanje večšine) (študije AADC-010, AADC-011 in AADC-1602)

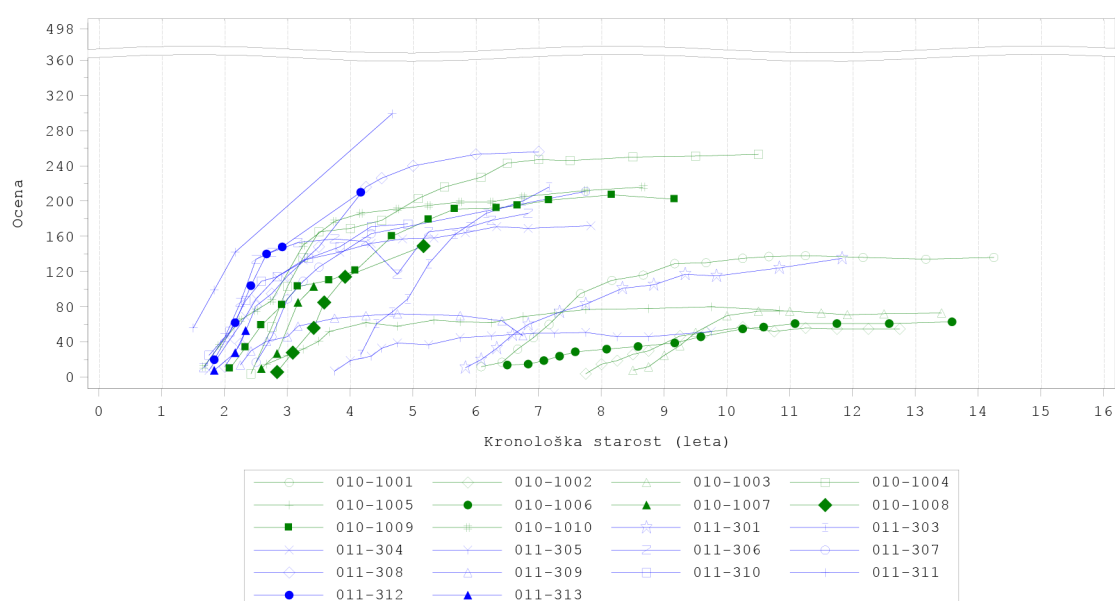


Skupna ocena PDMS-2

Skupna ocena PDMS-2 je bila v vseh kliničnih študijah izmerjena kot sekundarni opazovani dogodek. Najvišje ocene PDMS-2 so 450–482, odvisno od starosti (< 12 mesecev ali > 12 mesecev). Pri vseh preiskovancih, ki so bili zdravljeni z eladokagen eksuparvovekom, so se povprečne skupne ocene PDMS-2 sčasoma povečale glede na izhodišče, pri čemer so nekatere koristi opazili že v 3 mesecih (slika 3). Na časovni točki 24 mesecev je povprečje spremembe od izhodišča za najmanjši kvadrat (LS) v skupni oceni PDMS-2 znašalo 111,2 točke. Izboljšanje od izhodiščne vrednosti v skupni oceni PDMS-2 je bilo doseženo že 12 mesecev po zdravljenju (77,6 točke) in se je ohranilo do 60 mesecev (139,0 točke) in do 96 mesecev (141,6). Bolniki, ki so v mlajših letih prejeli eladokagen eksuparvovek, so pokazali hitrejši odziv na zdravljenje in dosegli višjo končno raven.

Slika 3

Povprečen skupni rezultat PDMS-2 na obisk – do 96. meseca (študije AADC-010, AADC-011 in AADC-1602; N = 22)



Kot sekundarni opazovani dogodki v kliničnih študijah so bili zbrani naslednji podatki.

Kognitivne in komunikacijske sposobnosti

V študijah AADC-010 in AADC-011 je bila za oceno kognitivnega in jezikovnega razvoja uporabljena ocena Bayley-III, standardna ocena kognitivnega, jezikovnega in motoričnega razvoja dojenčkov in malčkov (1–42 mesecev starosti). Jezikovna podlestvica je sestavljena iz receptivne in ekspresivne komunikacije.

Pri vseh preiskovancih se je postopoma in vztrajno povečevala povprečna kognitivna in skupna jezikovna ocena, ki je skupna ocena receptivne in ekspresivne komunikacije. Povprečni skupni rezultat kognitivne podlestvice na začetku je bil 12,41 (N = 22). Povprečna sprememba jezikovne ocene glede na izhodiščno vrednost kognitivne ocene je pokazala povečanje za 12,3 v 12. mesecu, 16,4 v 24. mesecu in 23,6 v 60. mesecu. Povprečni skupni neobdelani rezultat za jezikovno podlestvico je bil ob izhodišču 18,09 (N = 22). Povprečna sprememba jezikovne ocene glede na izhodiščno stanje v skupnem jezikovnem rezultatu se je v 12. mesecu povečala za 7,6, v 24. mesecu za 10,1 in v 60. mesecu za 14,9.

Telesna masa

Osemnajst od 19 preiskovancev (95 %) je ohranilo (47 %, 9 preiskovancev) ali povečalo (47 %, 9 preiskovancev) svojo telesno maso v 12-mesečnem obdobju na podlagi tabele rasti, specifične za spol in starost.

Mlahavost (hipotonija), distonija okončine, distonija na podlagi stimulacije

Po genski terapiji se je odstotek preiskovancev s simptomi mlahavosti (hipotonija), zmanjšal s 80,0 % ob izhodišču (N = 20) na 41,2 % v 12. mesecu (N = 17). 12 mesecev po zdravljenju noben preiskovanec ni poročal o distoniji okončin v primerjavi s 70,0 % preiskovanci ob izhodišču (N = 20).

Epizode OGC

Po genski terapiji se je trajanje epizod OGC sčasoma zmanjševalo in ohranilo do 12 mesecev po zdravljenju. Povprečni čas v OGC je bil 11,90 ur/teden ob izhodišču (N = 21). Ta čas se je po zdravljenju zmanjšal na 1,39 ure na teden v 3. mesecu (N = 19) in na 4,82 ure na teden v 12. mesecu (N = 6).

Razsežnosti učinka eladokagen eksuparvoveka na avtonomne simptome pomanjkanja AADC niso sistematično ocenjevali.

Izjemne okoliščine

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetičnih študij z eladokagen eksuparvovekom niso izvedli. Eladokagen eksuparvovek se infundira neposredno v možgane in ni dokazano, da bi se porazdeljeval zunaj osrednjega živčnega sistema.

Porazdelitev

Biološko porazdelitev virusnega vektorja AAV2-hAADC v krvi in urinu so pri preiskovancih izmerili z uporabo potrjenega testa kvantitativne polimerazne verižne reakcije v realnem času. Pri enem preiskovancu, ki se je zdravil z eladokagenom eksuparvovek, so v šestem mesecu v urinu odkrili zelo nizke koncentracije, ki so bile izrazito pod koncentracijami pri zdravljenju.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij na živalih za ocenjevanje učinkov eladokagen eksuparvoveka na karcinogenezo, mutogenezo ali vpliv na plodnost niso izvedli. V študijah na živalih niso opazili toksikoloških učinkov na reproduktivne organe samcev in samic.

Pri podganah v obdobju do 6 mesecev po obojestranskem infundiranju v putamen v odmerkih, ki so bili 21-krat večji od terapevtskega odmerka pri ljudeh, in sicer na podlagi vg na enoto možganske mase (g), niso ugotovili toksičnosti.

Študije pri podganah niso pokazale izločanja virusa v kri ali sistemska tkiva zunaj osrednjega živčnega sistema, razen pri cerebrospinalni tekočini na 7. dan, ki je bila pozitivna (kopije/ μ g DNK) v 6-mesečni toksikološki študiji. Pri testiranju na naslednjih časovnih točkah (30. dan, 90. dan in 180. dan) so bili vsi vzorci negativni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

kalijev klorid
natrijev klorid
kalijev dihidrogenfosfat
dinatrijev hidrogenfosfat
poloksamer 188
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta zamrznjena viala

45 mesecev.

Po odtajanju in odpiranju

Odtajanega zdravila ne smete znova zamrzniti.

Napolnjeno brizgo, pripravljeno v aseptičnih pogojih za injiciranje na mesto kirurškega posega, je treba uporabiti takoj; če je ne uporabite takoj, jo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) in uporabite v 6 urah po odtajanju začetnega izdelka.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte zamrznjeno pri ≤ -65 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini.

Za pogoje shranjevanja po odtajanju in odpiranju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz borosilikatnega stekla tipa I s klorobutil silikoniziranim zamaškom s premazom, zatesnjena z aluminijasto/plastično zaporko.

V pakiranju je ena viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo. To zdravilo se sme infundirati samo s ventrikularno kanilo SmartFlow.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

To zdravilo vsebuje gensko spremenjen virus. Med pripravo, dajanjem in odstranjevanjem je treba pri ravnanju z eladokagen eksuparvovekom in materiali, ki so bili v stiku z raztopino (trdi in tekoči odpadki), nositi osebno zaščitno opremo (ki vključuje haljo, zaščitna očala, masko in rokavice).

Odtajanje v bolnišnični lekarni

- Zdravilo Upstaza se dostavi v lekarno zmrznjeno in ga je treba do priprave pred uporabo hraniti v zunanji škatli pri $\leq -65^{\circ}\text{C}$.
- Z zdravilom Upstaza je treba v sterilnih pogojih ravnati aseptično.
- Zmrznjeno vialo zdravila Upstaza na sobni temperaturi postavite pokonci in počakajte, da se vsebina popolnoma odtali. Vialo približno 3-krat nežno obrnite, NE stresajte.
- Po mešanju preglejte zdravilo Upstaza. Če opazite delce, motnost ali spremembo barve, zdravila ne uporabljajte.

Priprava pred uporabo

- Vialo, brizgo, iglo, pokrovček brizge, sterilne vrečke ali sterilne ovoje, ki so skladni z bolnišničnim postopkom za prenos in uporabo napolnjene brizge, prenesite v predvideno operacijsko dvorano in jo z oznako postavite v omarico za biološko varnost (Biological Safety Cabinet – BSC). Uporabljajte sterilne rokavice in drugo osebno zaščitno opremo (ki vključuje haljo, zaščitna očala in masko) po običajnem postopku za delo v BSC.
- Odprite 1- ali 5-mililitrsko brizgo [1 ali 5 ml, polipropilenska brizga z batom iz elastomera brez lateksa, premazanim s silikonskim oljem za medicinsko uporabo] in jo v skladu s farmacevtskim postopkom in lokalnimi predpisi označite kot brizgo, napolnjeno z zdravilom.
- Pritrdite iglo s filtrom velikosti 18 ali 19 G [igle velikosti 18 ali 19 G, 1,5-palčne, iz nerjavnega jekla, 5- μm filter] na brizgo.
- Celotno količino vialo zdravila Upstaza povlecite v brizgo. Obrnite vialo in brizgo ter po potrebi delno izvlecite ali nagnite iglo, da povlečete kar največ zdravila.
- V brizgo povlecite zrak, da v igli ne bo nič zdravila. Previdno odstranite iglo z 1- ali 5-mililitrske brizge, ki vsebuje zdravilo Upstaza. Zrak iztiskajte iz brizge, dokler ni več zračnih mehurčkov, nato jo zaprite s pokrovčkom brizge.
- Brizgo zavijte v sterilno plastično vrečko (ali več vrečk v skladu s standardnim bolnišničnim postopkom) in jo položite v ustrezno sekundarno posodo (npr. hladilnik iz trde plastike) za prenos v operacijsko dvorano pri sobni temperaturi. Uporaba brizge (tj. priključitev brizge na črpalko brizge in začetno polnjenje kanile) se mora začeti v 6 urah po odtajanju izdelka.

Injiciranje v operacijski dvorani

- Brizgo z zdravilom Upstaza trdno priključite na ventrikularno kanilo SmartFlow.
- Brizgo z zdravilom Upstaza namestite v infuzijsko črpalko za brizgo, združljivo z 1- ali 5-ml brizgo. Črpajte zdravilo Upstaza z infuzijsko črpalko pri 0,003 ml/min, dokler ne opazite prve kapljice zdravila Upstaza na konici igle. Prenehajte in počakajte, da boste pripravljeni na infuzijo.

Previdnostni ukrepi, potrebni za ravnanje z zdravilom, njegovo odstranjevanje in nenamerno izpostavljenost zdravilu

- Izogibajte se nenamerni izpostavljenosti eladokagen eksuparvoveku, vključno s stikom s kožo, očmi in sluznicami.
- Ob izpostavljenosti kože je treba prizadeto mesto temeljito čistiti z milom in vodo vsaj 5 minut. Ob izpostavljenosti oči je treba prizadeto mesto temeljito spirati z vodo vsaj 5 minut.
- V primeru vboda z iglo je treba prizadeti predel temeljito očistiti z milom in vodo in/ali razkužilom.
- Morebitne neporabljene količine eladokagen eksuparvoveka ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi smernicami za farmacevtske odpadke. Morebitna razlitja je treba pobrisati z vpojno gazo in razkužiti z raztopino belila, nato pa z alkoholnimi robčki.
- Po uporabi je tveganje izločanja zdravila majhno. Priporočamo, da skrbnike in družine bolnikov seznanim, da morajo še 14 dni po uporabi eladokagen eksuparvoveka upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe za ravnanje z bolnikovimi telesnimi tekočinami in odpadki (glejte poglavje 4.4).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1653/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. julij 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

MassBiologics South Coasts
1240 Innovation Way
Fall River
MA 02720
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora pred prihodom zdravila Upstaza na trg v posamezni državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva (tj. vodnik s kirurškimi navodili in vodnik za farmacevte), vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bo zdravilo Upstaza dostavljeno v izbrane ustanove za zdravljenje, ki izvajajo dajanje zdravila, kjer bodo usposobljeni zdravstveni delavci prejeli izobraževalno gradivo, vključno z vodnikom s kirurškimi navodili za uporabo zdravila Upstaza in vodnikom za farmacevte.

Ustanove za zdravljenje bodo izbrane po naslednjih merilih:

- prisotnost ali sodelovanje z nevrokirurgom, ki ima izkušnje s stereotaktičnimi nevrokirurškimi posegi in je sposoben uporabljati zdravilo Upstaza;
- prisotnost klinične lekarne, v kateri se lahko rokuje in pripravlja zdravila za gensko terapijo na osnovi adenoasociiranih virusnih vektorjev;
- zamrzovalne omare z ultra nizko temperaturo ($\leq -65\text{ }^{\circ}\text{C}$), ki so na voljo za shranjevanje v lekarni ustanove.

Poleg informacij o izključitvi darovanja krvi, organov, tkiv in celic za presaditev po dajanju zdravila Upstaza je treba zagotoviti tudi usposabljanje in navodila za varno ravnanje z odpadnimi materiali in njihovo odstranjevanje v obdobju 14 dni po dajanju zdravila.

Usposobljeni zdravstveni delavci (tj. nevrologi, nevrokirurgi in farmacevti) v zdravstvenih ustanovah morajo prejeti izobraževalno gradivo, ki vključuje:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila;
- kirurško izobraževanje glede dajanja zdravila Upstaza, vključno z opisom zahtevane opreme in materialov ter postopkov, potrebnih za stereotaktično dajanje zdravila Upstaza; vodnik s kirurškimi navodili za uporabo zdravila Upstaza je namenjen zagotavljanju pravilne uporabe zdravila za zmanjševanja tveganj, povezanih s postopkom dajanja, vključno z odtokanjem cerebrospinalne tekočine;
- farmacevtsko izobraževanje, vključno z informacijami o prejemu, shranjevanju, izdajanju, pripravi, vračanju in/ali uničenju ter odgovornosti za zdravilo Upstaza.

Pred načrtovanjem postopka bo predstavnik podjetja PTC Therapeutics skupaj z nevrokirurgom pregledal vodnik s kirurškimi navodili za uporabo zdravila Upstaza, s farmacevtom pa vodnik za farmacevte.

Bolnikom in njihovim skrbnikom je treba zagotoviti naslednja gradiva, vključno z:

- navodilom za uporabo, ki mora biti na voljo tudi v drugih oblikah (vključno z navodilom v večjem tisku in zvočnim posnetkom);
- opozorilno kartico za bolnika:
 - s poudarjenimi previdnostnimi ukrepi za zmanjševanje tveganja izločanja;
 - s poudarjenim pomenom kontrolnih pregledov in poročanja neželenih učinkov bolnikovemu zdravniku;
 - zdravstvene delavce seznani, da je bolnik prejel gensko terapijo, in jim pojasni pomen poročanja neželenih učinkov;
 - navedba kontaktnih podatkov za poročanje neželenih učinkov.

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija AADC-1602 (spremljanje kliničnih preskušanj) Za nadaljnje vrednotenje dolgoročne učinkovitosti in varnosti zdravila Upstaza pri bolnikih s pomanjkanjem aromatične L-aminokislinske dekarboksilaze (AADC) in s hujšo obliko fenotipa mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate študije AADC-1602, 10-letnega spremljanja populacije bolnikov, vključenih v klinične študije AADC-CU/1601, AADC-010 in AADC-011.	Letna predložitev ob vsakoletnem podaljšanju Končno poročilo: december 2032
Študija PTC-AADC-MA-406 (študija na podlagi registra): Za nadaljnje vrednotenje dolgoročne učinkovitosti in varnosti zdravila Upstaza pri bolnikih s pomanjkanjem aromatične L-aminokislinske dekarboksilaze (AADC) in s hujšo obliko fenotipa, mora predlagatelj izvesti in predložiti rezultate študije PTC-AADC-MA-406, opazovalne, multicentrične in longitudinalne študije bolnikov, zdravljenih s komercialnim izdelkom po vsem svetu, ki temelji na podatkih iz registra v skladu z dogovorjenim protokolom.	Letna predložitev ob vsakoletnem podaljšanju

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vektorskih genomov/0,5 ml raztopina za infundiranje eladokagen eksuparvovek

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

0,5 ml raztopine vsebuje $2,8 \times 10^{11}$ vektorskih genomov eladokagen eksuparvoveka.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: kalijev klorid, natrijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, dinatrijev hidrogenfosfat, poloksamer 188, voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za enkratno uporabo z obojestransko intraputaminalno infuzijo na dveh mestih na putamen.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intraputaminalno

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Samo za enkratno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte zamrznjeno pri $\leq -65^\circ\text{C}$.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini.
Po odтаяanju vialo uporabite v 6 urah. Ne zamrzujte ponovno.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo zavržite.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjen virus.

Neuporabljeno zdravilo je treba odstraniti skladno z lokalnimi smernicami za farmacevtske odpadke.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1653/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vg/0,5 ml raztopina za infundiranje
eladokagen eksuparvovek
intraputaminalno

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vektorskih genomov/0,5 ml raztopina za infundiranje eladokagen eksuparvovek

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas ali vašem otroku. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vi ali vaš otrok prejmete to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če pri sebi ali pri otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Upstaza in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok prejeli zdravilo Upstaza
3. Kako vi ali vaš otrok prejmete zdravilo Upstaza
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Upstaza
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Upstaza in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Upstaza

Upstaza je zdravilo za gensko terapijo, ki vsebuje učinkovino eladokagen eksuparvovek.

Za kaj uporabljamo zdravilo Upstaza

Zdravilo Upstaza se uporablja za zdravljenje bolnikov, starih 18 mesecev in več, s pomanjkanjem beljakovine, imenovane aromatična L-aminokislinska dekarboksilaza (AADC). Ta beljakovina je bistvena za tvorbo določenih snovi, ki so potrebne za pravilno delovanje živčnega sistema.

Pomanjkanje AADC je podedovano stanje, ki ga povzroči mutacija (sprememba) v genu, ki nadzira proizvodnjo AADC (imenovan tudi *dopa dekarboksilaza* ali gen *DDC*). Bolezen preprečuje razvoj otrokovega živčnega sistema, kar pomeni, da se številne funkcije telesa v otroštvu ne razvijejo pravilno, vključno z gibanjem, hranjenjem, dihanjem, govorom in duševnimi sposobnostmi.

Kako deluje zdravilo Upstaza

Učinkovina v zdravilu Upstaza, eladokagen eksuparvovek, je vrsta virusa, imenovanega vektor z adenovirusi povezanih virusov, ki je bil spremenjen tako, da vključuje kopijo gena *DDC*, ki deluje pravilno. Zdravilo Upstaza se daje z infundiranjem (kapanjem) v predel možganov, ki se imenuje putamen, kjer se tvori AADC. Vektor z adenovirusi povezanih virusov omogoča genu *DDC*, da se prenese v možganske celice. Na ta način zdravilo Upstaza omogoča celicam proizvodnjo AADC, da bi lahko telo nato tvorilo snovi, ki jih potrebuje živčni sistem.

Vektor z adenovirusi povezanih virusov, ki se uporablja za prenos gena, pri ljudeh ne povzroča bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok prejeli zdravilo Upstaza

Vi ali vaš otrok ne boste prejeli zdravila Upstaza:

- če ste vi ali vaš otrok alergični na učinkovino eladokagen eksuparvovek ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

- En mesec po zdravljenju z zdravilom Upstaza se lahko pojavijo ali poslabšajo blagi ali zmerni nenadzorovani sunkoviti gibi (imenovani tudi diskinezija) ali motnje spanja (insomnija) in trajajo še več mesecev. Vaš zdravnik se bo odločil, ali vi ali vaš otrok potrebujete zdravljenje za te učinke.
- Zdravnik bo vas ali vašega otroka spremljal glede zapletov pri zdravljenju z zdravilom Upstaza, kot je puščanje tekočine, ki obdaja možgane, meningitis ali encefalitis.
- V naslednjih dneh po operaciji bo zdravnik vas ali vašega otroka spremljal glede morebitnih zapletov po operaciji, bolezni in splošni anesteziji. Nekateri simptomi bolezni se lahko v tem obdobju okrepijo.
- Nekateri specifični simptomi pomanjkanja AADC lahko ostajajo po zdravljenju; primeri takšnih simptomov lahko vključujejo vpliv na razpoloženje, potenje in telesno temperaturo.
- Po zdravljenju lahko nekaj zdravila zaide v vaše telesne tekočine ali telesne tekočine vašega otroka (npr. v solze, kri, izcedek iz nosu in cerebrospinalno tekočino), kar se imenuje »izločanje zdravila«. Vi ali vaš otrok in njegov skrbnik (zlasti v primeru nosečnosti, dojenja ali oslabiljenega imunskega sistema) morate uporabljati rokavice in pred odstranjevanjem med odpadke vse uporabljene obveze ter drug odpadni material s solzami in izcedkom iz nosu položiti v zatesnjene vrečke. Te previdnostne ukrepe morate upoštevati 14 dni.
- Vi ali vaš otrok po zdravljenju z zdravilom Upstaza ne smete darovati krvi, organov, tkiv in celic za presaditev. Tega ne sme storiti zato, ker je zdravilo Upstaza zdravilo za gensko terapijo.

Otroci in mladostniki

Zdravila Upstaza **niso** preučevali pri otrocih, mlajših od 18 mesecev. Izkušenj pri bolnikih, starih 12 let in več, je malo.

Druga zdravila in zdravilo Upstaza

Obvestite zdravnika, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravnik vam bo potrdil, ali lahko vi ali vaš otrok kot običajno prejemate cepljenja ali so potrebne prilagoditve razporeda cepljenja.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Učinki tega zdravila na nosečnost in na nerojenega otroka niso znani.

Zdravila Upstaza niso preučevali pri doječih materah.

O vplivu zdravila Upstaza na plodnost moških ali žensk ni podatkov.

Zdravilo Upstaza vsebuje natrij in kalij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez kalija«.

3. Kako se uporablja zdravilo Upstaza pri vas ali vašem otroku

- Zdravilo Upstaza bodo vam ali vašemu otroku v operacijski dvorani infundirali nevrokirurgi, ki že imajo izkušnje s kirurškimi posegi na možganih.

- Zdravilo Upstaza se daje v anesteziji. Nevrokirurg se bo z vami pogovoril o anesteziji in o tem, kako bo dana.
- Pred začetkom dajanja zdravila Upstaza bo nevrokirurg v vašo lobanjo ali lobanjo vašega otroka naredil dve luknjici, po eno na vsaki strani.
- Zdravilo Upstaza bo nato skozi luknjici infundiral na štiri mesta vaših možganov ali možganov vašega otroka, in sicer v področje, ki se imenuje putamen.
- Po infuziji bo luknjice zaprl, vi ali vaš otrok pa boste opravili slikanje možganov.
- Vi ali vaš otrok boste morali zaradi spremljanja okrevanja in preverjanja morebitnih neželenih učinkov kirurškega posega ali anestezije s strani nevrokirurga nekaj dni ostati v bolnišnici ali v njeni bližini.
- Zdravnik bo vas ali vašega otroka v bolnišnici pregledal dvakrat, prvič približno 1 teden po kirurškem posegu in drugič 3 tedne po njem, da bi spremljal okrevanje in preveril morebitne neželene učinke kirurškega posega in zdravljenja.

Če ste vi ali vaš otrok prejeli večji odmerek zdravila Upstaza, kot bi smeli

Ker zdravilo vam ali vašemu otroku da zdravnik, je malo verjetno, da ga boste vi ali vaš otrok prejeli preveč. Če se to zgodi, bo zdravnik simptome zdravil po potrebi.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri uporabi zdravila Upstaza se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nespečnost (nezmožnost spanja)
- diskinezija (nenadzorovani sunkoviti gibi)

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- težave pri hranjenju
- razdražljivost
- povečano slinjenje

Pri kirurškem posegu za uporabo zdravila Upstaza se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizka raven rdečih krvnih celic (anemija)
- uhajanje tekočine, ki obdaja možgane (imenovane cerebrospinalna tekočina) (možni simptomi vključujejo glavobol, slabost in bruhanje, bolečino ali okorelost vratu, spremembo sluha, občutek pomanjkanja ravnotežja, omotico ali vrtoglavico)

Naslednji neželeni učinki se lahko pojavijo v naslednjih 2 tednih po operaciji za dajanje zdravila Upstaza zaradi anestezije ali učinkov po operaciji:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- pljučnica
- nizka raven kalija v krvi
- razdražljivost
- hipotenzija (nizek krvni tlak)
- gastrointestinalne krvavitve, driska
- preležanine
- vročina
- nenormalni zvoki pri dihanju

Pogosti (pojaviijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- gastroenteritis
- diskinezija (nenadzorovani sunkoviti gibi)
- cianoza (modrikasto obarvanje kože zaradi pomanjkanja kisika v krvi)
- hipovolemični šok (huda izguba krvi ali telesnih tekočin)
- odpoved dihanja
- razjede v ustih
- plenični izpuščaj, izpuščaj
- hipotermija (nizka telesna temperatura)
- ekstrakcija zoba

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri sebi ali vašem otroku opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Upstaza

Naslednje informacije so namenjene samo zdravnikom.

Zdravilo Upstaza bo shranjeno v bolnišnici. Zdravilo je treba hraniti in prevažati zamrznjeno pri $\leq -65^{\circ}\text{C}$. Zdravilo se odtaja pred uporabo in ga je treba po odtajanju porabiti v 6 urah. Ne sme se ga ponovno zamrzniti.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**Kaj vsebuje zdravilo Upstaza**

- Učinkovina je eladokagen eksuparvovek. 0,5 ml raztopine vsebuje $2,8 \times 10^{11}$ vektorskih genomov eladokagen eksuparvoveka.

Druge sestavine so kalijev klorid, natrijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, dinatrijev hidrogenfosfat, poloksamer 188, voda za injekcije (glejte poglavje 2 »Zdravilo Upstaza vsebuje natrij in kalij«).

Izgled zdravila Upstaza in vsebina pakiranja

Zdravilo Upstaza je bistra do rahlo motna, brezbarvna do belkasta raztopina za infundiranje, na voljo v prozorni stekleni viali.

Ena škatla vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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. (Irska)

+353 (0)1 447 5165

medinfo@ptcbio.com

FR

PTC Therapeutics France

Tel: +33(0)1 76 70 10 01

medinfo@ptcbio.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano.

To zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o tem zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila glede priprave, dajanja, ukrepov v primeru nenamerne izpostavljenosti in odstranjevanja zdravila Upstaza

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo. To zdravilo se sme infundirati samo s ventrikularno kanilo SmartFlow.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

To zdravilo vsebuje gensko spremenjen virus. Med pripravo, dajanjem in odstranjevanjem je treba pri ravnanju z eladokagen eksuparvovekom in materiali, ki so bili v stiku z raztopino (trdi in tekoči odpadki), nositi osebno zaščitno opremo (ki vključuje haljo, zaščitna očala, masko in rokavice).

Odtajanje v bolnišnični lekarni

- Zdravilo Upstaza se dostavi v lekarno zmrznjeno in ga je treba do priprave pred uporabo hraniti v zunanji škatli pri $\leq -65^{\circ}\text{C}$.
- Z zdravilom Upstaza je treba v sterilnih pogojih ravnati aseptično.
- Zmrznjeno vialo zdravila Upstaza na sobni temperaturi postavite pokonci in počakajte, da se vsebina popolnoma odtali. Vialo približno 3-krat nežno obrnite; NE stresajte.
- Po mešanju preglejte zdravilo Upstaza. Če opazite delce, motnost ali spremembo barve, zdravila ne uporabljajte.

Priprava pred uporabo

- Vialo, brizgo, iglo, pokrovček brizge, sterilne vrečke ali sterilne ovoje, ki so skladni z bolnišničnim postopkom za prenos in uporabo napolnjene brizge, prenesite v predvideno operacijsko dvorano in jo z oznako postavite v omarico za biološko varnost (Biological Safety Cabinet – BSC). Uporabljajte sterilne rokavice in drugo osebno zaščitno opremo (ki vključuje haljo, zaščitna očala in masko) po običajnem postopku za delo v BSC.

- Odprite 1- ali 5-mililitrsko brizgo [1- ali 5 ml, polipropilenska brizga z batom iz elastomera brez lateksa, premazanim s silikonskim oljem za medicinsko uporabo] in jo v skladu s farmacevtskim postopkom in lokalnimi predpisi označite kot brizgo, napolnjeno z zdravilom.
- Pritrdite iglo s filtrom velikosti 18 ali 19 G [igle velikosti 18 ali 19 G, 1,5-palčne, iz nerjavnega jekla, 5- μ m filter] na brizgo.
- Celotno količino viala zdravila Upstaza povlecite v brizgo. Obrnite vialo in brizgo ter po potrebi delno izvlecite ali nagnite iglo, da povlečete kar največ zdravila.
- V brizgo povlecite zrak, da v igli ne bo nič zdravila. Previdno odstranite iglo z 1-ml ali 5-mililitrske brizge, ki vsebuje zdravilo Upstaza. Zrak iztiskajte iz brizge, dokler ni več zračnih mehurčkov, nato jo zaprite s pokrovčkom brizge.
- Brizgo zavijte v sterilno plastično vrečko (ali več vrečk v skladu s standardnim bolnišničnim postopkom) in jo položite v ustrezno sekundarno posodo (npr. hladilnik iz trde plastike) za prenos v operacijsko dvorano pri sobni temperaturi. Uporaba brizge (tj. priključitev brizge na črpalko brizge in začetno polnjenje kanile) se mora začeti v 6 urah po odtajanju izdelka.

Injiciranje v operacijski dvorani

- Brizgo z zdravilom Upstaza trdno priključite na ventrikularno kanilo SmartFlow.
- Brizgo z zdravilom Upstaza namestite v infuzijsko črpalko za brizgo, združljivo z 1-ml ali 5-mililitrsko brizgo. Črpajte zdravilo Upstaza z infuzijsko črpalko pri 0,003 ml/min, dokler ne opazite prve kapljice zdravila Upstaza na konici igle. Prenehajte in počakajte, da boste pripravljeni na infuzijo.

Previdnostni ukrepi, potrebni za ravnanje z zdravilom, njegovo odstranjevanje in nenamerno izpostavljenost zdravilu

- Izogibajte se nenamerni izpostavljenosti eladokagen eksuparvoveku, vključno s stikom s kožo, očmi in sluznicami.
- Ob izpostavljenosti kože je treba prizadeto mesto temeljito čistiti z milom in vodo vsaj 5 minut. Ob izpostavljenosti oči je treba prizadeto mesto temeljito spirati z vodo vsaj 5 minut.
- V primeru vboda z iglo je treba prizadeti predel temeljito očistiti z milom in vodo in/ali razkužilom.
- Morebitne neporabljene količine eladokagen eksuparvoveka ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi smernicami za farmacevtske odpadke. Morebitna razlitja je treba pobrisati z vpojno gazo in razkužiti z raztopino belila, nato pa z alkoholnimi robčki.
- Po uporabi je tveganje izločanja zdravila majhno. Priporočamo, da skrbnike in družine bolnikov seznanim, da morajo še 14 dni po uporabi eladokagen eksuparvoveka upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe za ravnanje z bolnikovimi telesnimi tekočinami in odpadki (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.4).

Odmerjanje

Zdravljenje mora v nadzorovanih aseptičnih pogojih izvajati usposobljen nevrokirurg v centru, ki je specializiran za stereotaktično nevrokirurgijo.

Bolniki bodo prejeli skupni odmerek $1,8 \times 10^{11}$ vg v obliki štirih 0,08-ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) infuzij (dve na putamen).

Odmerjanje je enako za celotno populacijo, na katero se nanaša indikacija.

Način uporabe

Intraputaminalno.

Uporaba zdravila Upstaza lahko po kirurškem posegu povzroči odtekanje cerebrospinalne tekočine. Bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Upstaza, je treba po uporabi zdravila skrbno spremljati.

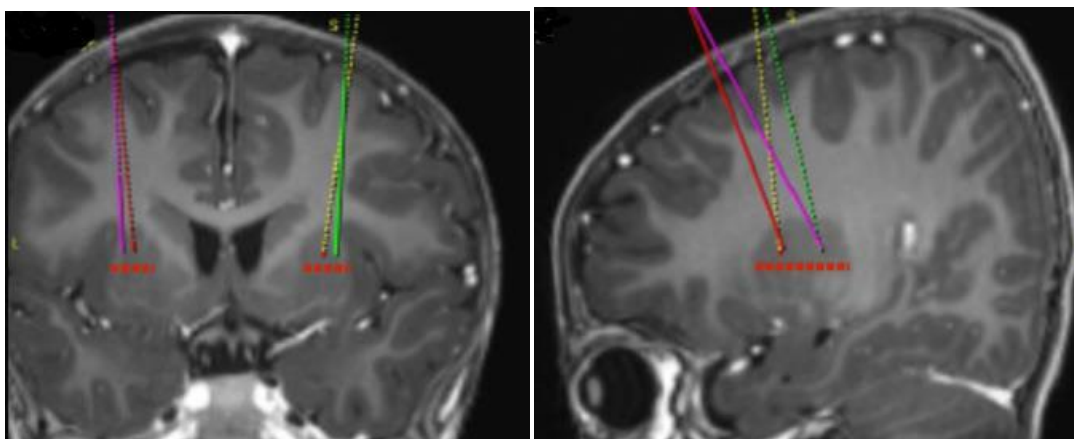
Nevrokirurška uporaba

Zdravilo Upstaza je viala za enkratno uporabo, ki se daje z obojestransko intraputaminalno infuzijo v enem kirurškem posegu na dveh mestih v vsakem putamnu. Štiri ločene infuzije z enakim volumnom so uporabljene za desni anteriorni putamen, desni posteriorni putamen, levi anteriorni putamen in levi posteriorni putamen.

Pri uporabi zdravila Upstaza sledite spodnjim korakom:

- Ciljna mesta infundiranja so določena v skladu s standardno stereotaktično nevrokirurško prakso. Zdravilo Upstaza se daje v obliki obojestranske infuzije (2 infuziji na putamen) z intrakranialno kanilo. Končna 4 ciljna mesta za vsako od poti je treba določiti na 2 mm dorzalno (nad) anteriornima in posteriornima ciljnim točkama v srednji horizontalni ravnini (slika 1).

Slika 1: Štiri ciljne točke za mesta infundiranja



- Ko je stereotaktična registracija končana, je treba na lobanji označiti vstopno točko. Uporabite kirurški dostop skozi lobanjsko kost in duro.
- Infuzijska kanila se namesti na ciljno točko v putamnu s stereotaktičnimi orodji na podlagi načrtovanih poti. Upoštevajte, da namestitev infuzijske kanile in infundiranje potekata ločeno za vsak putamen.
- Zdravilo Upstaza se infundira s hitrostjo 0,003 ml/min na vsaki od 2 ciljnih točk za posamezni putamen; na posamezno mesto putamna se infundira 0,08 ml zdravila Upstaza, kar skupaj predstavlja 4 infuzije s skupnim volumnom 0,320 ml (ali $1,8 \times 10^{11}$ vg).
- Začnemo s prvim ciljnim mestom, kjer vstavimo kanilo skozi izvrtino v putamen in jo nato počasi izvlečemo ter porazdelimo 0,08 ml zdravila Upstaza po načrtovani poti, da dosežemo optimalno porazdelitev po putamnu.
- Po prvi infuziji kanilo izvlečemo in jo nato ponovno vstavimo na naslednji ciljni točki ter tako enak postopek ponovimo za preostale 3 ciljne točke (anteriorne in posteriorne za vsak putamen).
- Po standardnih postopkih nevrokirurškega zapiranja bolnik nato opravi pooperativno slikanje možganov (magnetna resonanca [MRS] ali računalniško tomografijo [CT], s čimer se prepričamo, da ni zapletov (tj. krvavitev).
- Bolnik mora biti še vsaj 48 ur po opravljenem posegu v bližini bolnišnice, kjer je bil poseg izveden. Bolnik se lahko vrne domov po posegu na podlagi ocene lečečega zdravnika. Oskrbo po zdravljenju morata voditi napotitveni nevrokirurg in napotitveni nevrolog, ki morata bolnika naročiti na vsaj dva kontrolna obiska. Bolnik mora opraviti kontrolni obisk 7 dni po kirurškem posegu, da se zagotovi, da ni prišlo do zapletov. Drugi kontrolni obisk mora biti izveden 2 tedna

kasneje (tj. 3 tedne po operaciji), da se spremlja pooperativno okrevanje in pojav neželenih učinkov.

- Bolniki bodo lahko vključeni v register z namenom nadaljnjega ocenjevanja dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravljenja v normalnih pogojih klinične prakse.