

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Qalsody 100 mg ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο των 15 ml περιέχει 100 mg τοφερσένης.
Κάθε ml περιέχει 6,7 mg τοφερσένης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο των 15 ml περιέχει 52 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

Διαυγές και άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα με pH 6,7 έως 7,7.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Qalsody ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων με πλαγία αμυοτροφική σκλήρυνση (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS), συσχετιζόμενη με μετάλλαξη στο γονίδιο δισμουτάση του υπεροξειδίου 1 (*superoxide dismutase 1*, SOD1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με τοφερσένη θα πρέπει να ξεκινά μόνο από ιατρό με εμπειρία στη διαχείριση της ALS.

Το Qalsody θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματίες υγείας, ή υπό την καθοδήγηση επαγγελματιών υγείας, με εμπειρία στη διεξαγωγή οσφυονωτιαίων παρακεντήσεων.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg τοφερσένης ανά θεραπεία.

Η θεραπεία με τοφερσένη θα πρέπει να ξεκινά με 3 δόσεις εφόδου χορηγούμενες ανά διαστήματα 14 ημερών.

Ακολούθως θα πρέπει να χορηγείται μια δόση συντήρησης μία φορά κάθε 28 ημέρες.

Παραλειφθείσες ή καθυστερημένες δόσεις

Εάν η δεύτερη δόση εφόδου καθυστερήσει ή παραλειφθεί, η τοφερσένη θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν και η τρίτη δόση εφόδου θα πρέπει να χορηγηθεί 14 ημέρες αργότερα.

Εάν η τρίτη δόση εφόδου καθυστερήσει ή παραλειφθεί, η τοφερσένη θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν και η πρώτη δόση συντήρησης θα πρέπει να χορηγηθεί 28 ημέρες αργότερα.

Εάν μια δόση συντήρησης καθυστερήσει ή παραλειφθεί, η τοφερσένη θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν. Οι επόμενες δόσεις συντήρησης θα πρέπει να χορηγούνται κάθε 28 ημέρες από την τελευταία δόση.

Διάρκεια της θεραπείας

Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά και να εξετάζεται σε ατομική βάση, ανάλογα με την κλινική εικόνα του ασθενούς και την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η εμπειρία από τη χρήση της τοφερσένης στους ηλικιωμένους είναι περιορισμένη. Ωστόσο, με βάση τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τοφερσένης αναμένεται να είναι παρόμοιες με εκείνες άλλων υπό μελέτη ηλικιακών ομάδων.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για ειδικούς χειρισμούς στη δόση λόγω ηλικίας, κατά τη χορήγηση της τοφερσένης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η τοφερσένη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η τοφερσένη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Qalsody σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Qalsody προορίζεται για ενδορραχιαία χρήση με οσφυονωτιαία παρακέντηση.

- Συνιστάται να διασφαλιστεί πρώτα η ενδορραχιαία προσπέλαση πριν την αφαίρεση του πλαστικού πώματος από το φιαλίδιο και την αναρρόφηση της δόσης της τοφερσένης.
- Ακριβώς πριν τη χορήγηση, το πλαστικό πώμα θα πρέπει να αφαιρεθεί από το φιαλίδιο και να προσαρτηθεί στη σύριγγα μια βελόνα μη νωτιαίας αναισθησίας, προκειμένου να γίνει η αναρρόφηση της τοφερσένης από το φιαλίδιο. Η βελόνα της σύριγγας εισάγεται στο φιαλίδιο μέσα από το κέντρο της σφράγισης, για την αναρρόφηση της απαιτούμενης δόσης των 15 ml (ισοδύναμης με 100 mg) από το φιαλίδιο.
 - Το Qalsody δεν πρέπει να αραιώνεται.
 - Δεν απαιτούνται εξωτερικά φίλτρα, συμπεριλαμβανομένων φίλτρων βακτηρίων ή σωματιδίων.
- Πριν τη χορήγηση της τοφερσένης συνιστάται να αφαιρεθούν περίπου 10 ml εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) με μια βελόνα οσφυονωτιαίας παρακέντησης.
- Η τοφερσένη χορηγείται ως ταχεία (bolus) ενδορραχιαία ένεση με τη χρήση βελόνας οσφυονωτιαίας παρακέντησης σε διάστημα 1 έως 3 λεπτών.

Οδηγίες προετοιμασίας της διαδικασίας:

- Εάν ενδείκνυται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο καταστολής.

- Εάν ενδείκνυται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης απεικόνισης για την καθοδήγηση της ενδορραχιαίας χορήγησης της τοφερσένης.
- Πριν από την αφαίρεση του πώματος του φιαλιδίου από την αλουμινένια σφράγιση, θα πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι ο ασθενής είναι έτοιμος. Ένα μη ανοιγμένο φιαλίδιο μπορεί να τοποθετηθεί ξανά στο ψυγείο. Για τον συνολικό επιτρεπόμενο χρόνο, βλ. παράγραφο 6.3.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται πριν και μετά την ενδορραχιαία ένεση για την παρουσία ενδεχόμενων καταστάσεων που σχετίζονται με την οσφυονωτιαία παρακέντηση ώστε να αποφευχθούν σοβαρές επιπλοκές της διαδικασίας.

Μετά την ένεση, συνιστάται η συνήθης φροντίδα που ακολουθεί μετά από μια οσφυονωτιαία παρακέντηση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διαδικασία οσφυονωτιαίας παρακέντησης

Υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο πλαίσιο της διαδικασίας οσφυονωτιαίας παρακέντησης (π.χ. κεφαλαλγία, οσφυαλγία, σύνδρομο μετά από οσφυονωτιαία παρακέντηση, λοίμωξη).

Μυελίτιδα ή/και ριζίτιδα

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με τοφερσένη έχουν αναφερθεί σοβαρά περιστατικά μυελίτιδας και ριζίτιδας. Εάν παρουσιαστούν συμπτώματα που συνάδουν με αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να ξεκινήσει διαγνωστική αξιολόγηση και αντιμετώπιση, σύμφωνα με τη συνήθη θεραπεία.

Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση ή/και οίδημα οπτικής θηλής

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με τοφερσένη έχουν αναφερθεί σοβαρά περιστατικά αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης ή/και οιδήματος οπτικής θηλής. Εάν αναπτυχθούν συμπτώματα που συνάδουν με αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να ξεκινήσει διαγνωστική αξιολόγηση και αντιμετώπιση, σύμφωνα με τη συνήθη θεραπεία.

Θρομβοπενία και ανωμαλίες της πήξης του αίματος

Έχουν παρατηρηθεί θρομβοπενία και ανωμαλίες της πήξης του αίματος, συμπεριλαμβανομένης οξείας βαριάς θρομβοπενίας, μετά την υποδόρια ή ενδοφλέβια χορήγηση αντινοσηματικών ολιγονουκλεοτιδίων. Εάν ενδείκνυται κλινικά, συνιστώνται εργαστηριακές εξετάσεις αιμοπεταλίων και πήξης του αίματος πριν τη χορήγηση της τοφερσένης.

Νεφρική τοξικότητα

Έχει παρατηρηθεί νεφρική τοξικότητα μετά την υποδόρια και ενδοφλέβια χορήγηση αντινοσηματικών ολιγονουκλεοτιδίων. Εάν ενδείκνυται κλινικά, συνιστώνται εξετάσεις πρωτεΐνης ούρων (κατά προτίμηση χρησιμοποιώντας δείγμα πρώτων πρωινών ούρων). Για εμμένουσα αυξημένη πρωτεΐνη ούρων, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περαιτέρω αξιολόγησης.

Έκδοχα

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 52 mg νατρίου σε κάθε 15 ml, που ισοδυναμεί με το 3% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Κάλιο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει κάλιο, λιγότερο από 1 mmol (39 mg) ανά δόση των 15 ml, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο καλίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η συγχορήγηση άλλων ενδορραχιαίων φαρμακευτικών προϊόντων με την τοφερσένη δεν έχει αξιολογηθεί και η ασφάλεια αυτών των συνδυασμών δεν είναι γνωστή.

Η τοφερσένη δεν είναι επαγωγέας ή αναστολέας του οξειδωτικού μεταβολισμού μέσω του CYP450. Συνεπώς, δεν θα πρέπει να παρεμποδίζει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αλληλεπιδρούν με αυτές τις μεταβολικές οδούς.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τοφερσένης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα στις οποίες η τοφερσένη δεν ήταν φαρμακολογικά δραστική δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Η τοφερσένη δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τοφερσένης κατά τη διάρκεια του θηλασμού στον άνθρωπο. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της τοφερσένης στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογνέντα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με την τοφερσένη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις δυνητικές επιδράσεις στη γονιμότητα του ανθρώπου. Μελέτες τοξικότητας σε ζώα έχουν καταδείξει ότι η τοφερσένη δεν φαίνεται να έχει επιβλαβείς επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τοφερσένη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν οπτική διαταραχή ενώ λαμβάνουν τοφερσένη θα πρέπει να προειδοποιούνται να αποφεύγουν την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε συμμετέχοντες υπό θεραπεία με την τοφεροσένη ήταν μυελίτιδα (4,1%), αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση ή/και οίδημα οπτικής θηλής (2,7%), ριζίτιδα (1,4%) και άσηπτη μηνιγγίτιδα (1,4%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε συμμετέχοντες υπό θεραπεία με την τοφεροσένη οι οποίοι έλαβαν 100 mg (n = 147) ήταν άλγος (68,7%), αρθραλγία (36,7%), κόπωση (30,6%), αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων στο ENY (27,9%), αυξημένη πρωτεΐνη στο ENY (26,5%), μυαλγία (22,4%) και πυρεξία (20,4%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα, με βάση την ακόλουθη σύμβαση: Πολύ Συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι Συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ Σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε συμμετέχοντες υπό θεραπεία με το Qalsody στη Μελέτη 101 και τη Μελέτη 102

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων στο ENY*	Πολύ συχνές
	Αυξημένη πρωτεΐνη στο ENY	Πολύ συχνές
	Οίδημα οπτικής θηλής [‡]	Συχνές
	Νευραλγία	Συχνές
	Άσηπτη μηνιγγίτιδα ^{††}	Συχνές
	Ριζίτιδα [†]	Συχνές
	Μυελίτιδα [§]	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Πολύ συχνές
	Μυαλγία	Πολύ συχνές
	Μυοσκελετική δυσκαμψία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Άλγος ^{‡‡}	Πολύ συχνές
	Κόπωση	Πολύ συχνές
	Πυρεξία	Πολύ συχνές

* Ο αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων στο ENY περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων στο ENY και πλειοκυττάρωση.

[†] Η ριζίτιδα περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: ριζοπάθεια και οσφυϊκή ριζοπάθεια.

[‡] Το οίδημα οπτικής θηλής περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: οίδημα οπτικής θηλής και αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση. Βλ. συζήτηση στην Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (AE).

[§] Η μυελίτιδα περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: μυελίτιδα, εγκάρσια μυελίτιδα και νευροσαρκοείδωση. Βλ. συζήτηση στην Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

^{††} Η άσηπτη μηνιγγίτιδα περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: μηνιγγίτιδα χημική και μηνιγγίτιδα άσηπτη. Βλ. συζήτηση στην Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

^{‡‡} Το άλγος περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: άλγος, οσφυαλγία και πόνος σε άκρο.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διαδικασία οσφυονωτιαίας παρακέντησης

Έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με τη χορήγηση της τοφεροσένης μέσω οσφυονωτιαίας παρακέντησης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται συχνά με την οσφυονωτιαία παρακέντηση είναι η κεφαλαλγία, η οσφυαλγία, το σύνδρομο μετά από οσφυονωτιαία

παρακέντηση, η λοίμωξη. Η επίπτωση και η βαρύτητα αυτών των συμβάντων ήταν σύμφωνες με συμβάντα που αναμένεται να παρουσιαστούν με την οσφυνωτιαία παρακέντηση.

Μυελίτιδα ή/και ριζίτιδα

Στις κλινικές μελέτες, 6 συμμετέχοντες που λάμβαναν τοφερσένη 100 mg ανέφεραν σοβαρές αντιδράσεις μυελίτιδας (4,1%). Ο αριθμός των δόσεων τοφερσένης που λήφθηκαν πριν από την εκδήλωση της μυελίτιδας κυμαινόταν μεταξύ 5 και 58 δόσεων. Τέσσερις συμμετέχοντες ήταν συμπτωματικοί και 2 συμμετέχοντες ήταν ασυμπτωματικοί. Και οι 6 συμμετέχοντες είχαν μη φυσιολογικά ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία (*magnetic resonance imaging*, MRI) που σχετίζονταν με το συμβάν. Δύο συμμετέχοντες διέκοψαν τη θεραπεία και το συμβάν υποχώρησε. Στους υπόλοιπους 4 συμμετέχοντες, το συμβάν δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Δύο συμμετέχοντες που λάμβαναν τοφερσένη 100 mg ανέφεραν σοβαρές αντιδράσεις ριζίτιδας (1,4 %). Ο αριθμός των δόσεων τοφερσένης που λήφθηκαν πριν από την εκδήλωση της ριζίτιδας κυμαινόταν μεταξύ 1 και 24 δόσεων. Και οι δύο αντιδράσεις ήταν συμπτωματικές. Ένας συμμετέχων είχε μη φυσιολογικά ευρήματα στην MRI που σχετίζονταν με το συμβάν και ένας συμμετέχων είχε φυσιολογική MRI. Κανένας συμμετέχων δεν διέκοψε τη θεραπεία και οι αντιδράσεις υποχώρησαν με επακόλουθα στον έναν συμμετέχοντα και χωρίς επακόλουθα στον δεύτερο (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση ή/και οίδημα οπτικής θηλής

Τέσσερις συμμετέχοντες που λάμβαναν τοφερσένη 100 mg ανέφεραν σοβαρές αντιδράσεις αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης ή/και οιδήματος οπτικής θηλής (2,7%). Ο αριθμός των δόσεων τοφερσένης που λήφθηκαν πριν από την εκδήλωση της αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης ή/και του οιδήματος οπτικής θηλής κυμαινόταν μεταξύ 7 και 18 δόσεων. Και οι 4 αντιδράσεις αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης ή/και οιδήματος οπτικής θηλής ήταν συμπτωματικές. Τέσσερις συμμετέχοντες είχαν MRI χωρίς ευρήματα σχετιζόμενα με το συμβάν. Μία αντίδραση εν τέλει οδήγησε σε οριστική διακοπή της τοφερσένης και μία αντίδραση οδήγησε σε προσωρινή διακοπή της θεραπείας με τοφερσένη. Όλες οι αντιδράσεις ήταν διαχειρίσιμες με τη συνήθη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Άσηπτη ή χημική μηνιγγίτιδα

Δύο συμμετέχοντες που λάμβαναν τοφερσένη 100 mg ανέφεραν σοβαρές αντιδράσεις άσηπτης ή χημικής μηνιγγίτιδας (1,4%). Ο αριθμός των δόσεων τοφερσένης που λήφθηκαν πριν από την εκδήλωση της άσηπτης ή χημικής μηνιγγίτιδας κυμαινόταν μεταξύ 5 και 7 δόσεων. Και οι δύο αντιδράσεις άσηπτης ή χημικής μηνιγγίτιδας ήταν συμπτωματικές. Ένας συμμετέχων είχε MRI χωρίς ευρήματα που να σχετίζονταν με το συμβάν. Ο ένας συμμετέχων διέκοψε την τοφερσένη, ενώ ο άλλος συμμετέχων δεν τη διέκοψε.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Στις κλινικές μελέτες, δεν αναφέρθηκαν περιστατικά υπερδοσολογίας που να συσχετίζονταν με την τοφερσένη.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική ιατρική φροντίδα, συμπεριλαμβανομένων συμβουλών από επαγγελματία υγείας και στενή παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα του νευρικού συστήματος, κωδικός ATC: N07XX22

Η SOD1-ALS είναι μια κατά κύριο λόγο αυτοσωματική επικρατούσα διαταραχή που προσβάλλει περίπου το 2% του πληθυσμού με ALS. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο SOD1 οδηγούν σε συσσώρευση μιας τοξικής μορφής της πρωτεΐνης SOD1. Έχουν αναγνωριστεί περισσότερες από 200 μοναδικές μεταλλάξεις του SOD1 που συσχετίζονται με την ALS, με διάμεση διάρκεια της νόσου περίπου τα 2,3 έτη.

Μηχανισμός δράσης

Το ανθρώπινο γονίδιο SOD1 κωδικοποιεί ένα άφθονο διμερές ένζυμο, τη δισμουτάση του υπεροξειδίου χαλκού/ψευδαργύρου (Cu/ZnSOD ή SOD1), η οποία καταλύει τη μεταστοιχείωση του υπεροξειδίου (O_2^-) σε οξυγόνο (O_2) και υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2). Σε ασθενείς με SOD1-ALS, οι μεταλλάξεις στο γονίδιο SOD1 οδηγούν σε συσσώρευση μιας τοξικής μορφής της πρωτεΐνης SOD1, με αποτέλεσμα την αξονική βλάβη και τη νευροεκφύλιση.

Η τοφερσένη είναι ένα αντινοσηματικό ολιγονουκλεοτίδιο (ASO), συμπληρωματικό σε ένα τμήμα της 3' αμετάφραστης περιοχής (3'UTR) του mRNA για το ανθρώπινο SOD1 και προσδένεται στο mRNA με ζευγάρισμα βάσεων κατά Watson-Crick (υβριδοποίηση). Αυτή η υβριδοποίηση της τοφερσένης με το ομότυπο mRNA οδηγεί σε μεσολαβούμενη από την RNase-H αποικοδόμηση του mRNA του SOD1, πράγμα που μειώνει τον βαθμό σύνθεσης της πρωτεΐνης SOD1.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Συνολική πρωτεΐνη SOD1 στο ENY

Η συνολική SOD1 στο ENY μετρήθηκε στο Μέρος Γ της Μελέτης 101 (VALOR) και στη Μελέτη 102 ως ένα έμμεσο μέτρο της σύνδεσης με τον στόχο.

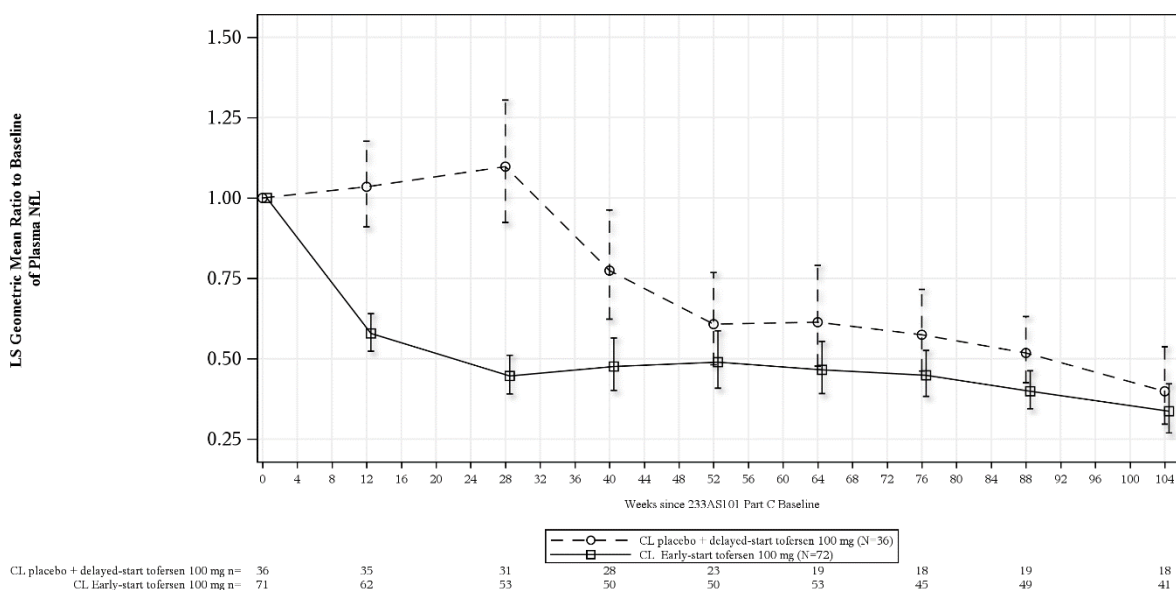
Την Εβδομάδα 28 του Μέρους Γ της Μελέτης 101, παρατηρήθηκε μια μείωση στη συνολική πρωτεΐνη SOD1 στο ENY της τάξης του 35% (λόγος γεωμετρικών μέσων σε σχέση με την αρχική τιμή) στην ομάδα υπό θεραπεία με τοφερσένη έναντι μείωσης 2% από την αρχική τιμή στους αντίστοιχους συμμετέχοντες που λάμβαναν εικονικό φάρμακο στον πληθυσμό ITT (*intent to treat*) (διαφορά στους λόγους γεωμετρικών μέσων για την τοφερσένη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο: 34% (ΔΕ 95%: 23%, 43%)). Η συνολική SOD1 στο ENY μειωνόταν έως περίπου την Ημέρα 56, μετά την οποία οι μειώσεις διατηρήθηκαν σε συνάρτηση με τον χρόνο.

Βιοδείκτης ελαφριάς αλυσίδας νευροϊνιδίων (NfL) στο πλάσμα

Η ελαφριά αλυσίδα νευροϊνιδίων (*neurofilament light chain*, NfL) στο πλάσμα μετρήθηκε στο Μέρος Γ της Μελέτης 101 (VALOR) και στη Μελέτη 102 ως ένας δείκτης αξονικής βλάβης και νευροεκφύλισης.

Την Εβδομάδα 28 στο Μέρος Γ της Μελέτης 101, η μέση NfL στο πλάσμα μειώθηκε κατά 55% (λόγος γεωμετρικών μέσων σε σχέση με την αρχική τιμή) στους συμμετέχοντες υπό θεραπεία με τοφερσένη (ITT), σε σύγκριση με μια αύξηση 12% με το εικονικό φάρμακο (διαφορά στους λόγους γεωμετρικών μέσων για την τοφερσένη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο: 60% (ΔΕ 95%: 51%, 67%)). Τα επίπεδα της NfL στο πλάσμα μειωνόταν έως περίπου την Ημέρα 113, μετά την οποία οι μειώσεις διατηρήθηκαν σε συνάρτηση με τον χρόνο. Οι μειώσεις στην NfL στο ENY ήταν σύμφωνες συγκριτικά με εκείνες που παρατηρήθηκαν στο πλάσμα.

Σχήμα 1: Μέρος Γ Μελέτης 101 και Μελέτη 102: τιμές του λόγου προσαρμοσμένων γεωμετρικών μέσων της NfL στο πλάσμα σε σχέση με την αρχική τιμή ανά εβδομάδα μελέτης για τον πληθυσμό ITT



Συντομογραφίες: NfL = ελαφριά αλυσίδα νευροϊνιδίων, ANCOVA = ανάλυση συνδιακύμανσης, MI = πολλαπλός καταλογισμός, LS = μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων.

Σημείωση 1: Ως αρχική τιμή ορίζεται η τιμή της ημέρας 1 πριν τη λήψη του φαρμάκου της κλινικής μελέτης. Εάν η τιμή της ημέρας 1 λείπει, ως αρχική τιμή θα χρησιμοποιηθεί η μη ελλείπουσα τιμή (συμπεριλαμβανομένης της επίσκεψης διαλογής) που βρίσκεται πλησιέστερα και πριν από την πρώτη δόση.

Σημείωση 2: Στους υπολογισμούς, οι τιμές κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης (*below limit of quantitation*, BLQ) τίθενται στο ήμισυ του κατώτερου ορίου ποσοτικοποίησης (*lower limit of quantitation*, LLOQ, 4,9 pg/ml). Για τα ελλείποντα δεδομένα χρησιμοποιείται πολλαπλός καταλογισμός.

Σημείωση 3: Η ανάλυση ITT βασίζεται στο μοντέλο ANCOVA με δεδομένα μετασχηματισμένα σε φυσικό λογάριθμο. Το μοντέλο περιλαμβάνει συμμεταβλητές για την αντίστοιχη αρχική τιμή, δηλαδή λογαριθμική τιμή, διάρκεια αναφοράς της νόσου από την εκδήλωση των συμπτωμάτων και χρήση ριλουζόλης ή εδαραβόνης.

Σημείωση 4: Ο πίνακας στο κάτω μέρος παρουσιάζει τον αριθμό των συμμετεχόντων με παρατηρούμενα μη ελλείποντα δεδομένα σε κάθε επίσκεψη.

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Οι μετρήσεις ΗΚΓ και οι τιμές για την ομάδα τοφερσένης 100 mg (n = 41) ήταν παρόμοιες με της ομάδας εικονικού φαρμάκου (n = 34) στο Μέρος Γ της Μελέτης 101. Η επίπτωση των ανωμαλιών στις μετρήσεις ΗΚΓ ήταν υψηλότερη στην ομάδα της τοφερσένης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με 8 συμμετέχοντες (11,3%) να εμφανίζουν μέγιστη αύξηση από την αρχική τιμή στον τύπο του Fridericia (QTcF) > 30 έως 60 ms στην ομάδα της τοφερσένης σε σύγκριση με 2 συμμετέχοντες (5,6%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η κλινική σημασία αυτής της ανισορροπίας δεν είναι γνωστή. Κανένας συμμετέχων στην ομάδα της τοφερσένης ή του εικονικού φαρμάκου δεν εμφάνισε αύξηση από την αρχική τιμή στο QTcF > 60 ms, και κανένας συμμετέχων δεν εμφάνισε μέγιστο QTcF μετά την αρχική τιμή > 480 ms.

Ανοσογονικότητα

Η ανίχνευση αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (*anti-drug antibodies*, ADAs) ήταν πολύ συχνή. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις επίπτωσης των ADAs στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της τοφερσένης αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη 28 εβδομάδων (Μελέτη 101, Μέρος Γ) σε συμμετέχοντες ηλικίας 23 έως 78 ετών με αδυναμία αποδοθείσα στην ALS και μετάλλαξη του SOD1 επιβεβαιωμένη από κεντρικό εργαστήριο. Τυχαιοποιήθηκαν εκατόν οκτώ (108) συμμετέχοντες με αναλογία 2:1 για να λάβουν θεραπεία είτε με τοφερσένη 100 mg είτε με εικονικό φάρμακο για 24 εβδομάδες (3 δόσεις εφόδου ακολουθούμενες από 5 δόσεις συντήρησης). Αξιολογήθηκαν σαράντα δύο (42) μοναδικές μεταλλάξεις του SOD1, με πιο συχνές τις p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val

(n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) και p.His47Arg (n = 5). Η ταυτόχρονη χρήση ριλουζόλης ή/και εδαραβόνης επιτρεπόταν για τους συμμετέχοντες που λάμβαναν σταθερή δόση για τουλάχιστον 30 ή 60 ημέρες πριν την έναρξη της μελέτης, αντίστοιχα.

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου στον συνολικό πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (ITT) ήταν γενικά παρόμοια στους συμμετέχοντες υπό θεραπεία με τοφερσένη (n = 72) και τους συμμετέχοντες υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (n = 36), με αρχική συνολική βαθμολογία στην Αναθεωρημένη Κλίμακα Διαβάθμισης της Λειτουργικότητας στην ALS (*ALS Functional Rating Scale-Revised*, ALSFRS-R) 36,9 (SD: 5,9) στην ομάδα της τοφερσένης και 37,3 (SD: 5,81) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η ομάδα της τοφερσένης είχε βραχύτερο διάμεσο χρόνο από την εκδήλωση των συμπτωμάτων (11,4 μήνες, εύρος: 1,7, 145,7) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (14,6 μήνες, εύρος: 2,4, 103,2), και υψηλότερο διάμεσο αρχικό επίπεδο της NfL στο πλάσμα (78,5 pg/ml, εύρος 5 έως 329) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (64,6 pg/ml, εύρος: 8 έως 370).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή από την έναρξη έως την Εβδομάδα 28 στη συνολική βαθμολογία της ALSFRS-R. Τα αποτελέσματα ευνοούσαν αριθμητικά την τοφερσένη, αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντικά (πληθυσμός ITT: προσαρμοσμένη μέση διαφορά τοφερσένης-εικονικού φαρμάκου [ΔΕ 95 %]: 1,4 [-1,3, 4,1]). Αριθμητικά μεγαλύτερες διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ της τοφερσένης και του εικονικού φαρμάκου σε διάστημα 28 εβδομάδων σε ασθενείς με αρχικές τιμές NfL πάνω από τη διάμεση [μέση διαφορά (ΔΕ 95%) 3,9, (-1,0, 8,9)] σε σύγκριση με ασθενείς με τιμές αρχικής NfL κάτω από τη διάμεση τιμή [0,6, (-1,3, 4,2)]. Τα δευτερεύοντα κλινικά αποτελέσματα επίσης δεν είχαν στατιστική σημασία.

Για να καταστεί δυνατή η μακροχρόνια παρακολούθηση, οι συμμετέχοντες που ολοκλήρωναν το Μέρος Γ της Μελέτης 101 είχαν τη δυνατότητα να ενταχθούν σε μια επέκταση ανοιχτής επισήμανσης (Μελέτη 102), στην οποία όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν τοφερσένη 100 mg. Συνολικά, εντάχθηκαν στη Μελέτη 102 95 (88%) συμμετέχοντες, n = 63 στην ομάδα πρώιμης έναρξης (ομάδα ES: εκείνοι που τυχαιοποιήθηκαν στην τοφερσένη στο Μέρος Γ της Μελέτης 101) και n = 32 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου/όψιμης έναρξης (ομάδα DS: εκείνοι που τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο στο Μέρος Γ της Μελέτης 101). Κατά τον χρόνο της τελικής συνδυαστικής ανάλυσης, το 33,3% (12/36) των συμμετεχόντων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου/όψιμης έναρξης και το 47,2% (34/72) των συμμετεχόντων στην ομάδα πρώιμης έναρξης είχαν ολοκληρώσει τη Μελέτη 102, με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης μεταξύ των δύο μελετών τα 4,9 έτη (εύρος: 3,6 έως 5,4 έτη). Η πρωιμότερη έναρξη της τοφερσένης (ομάδα ES) συσχετίστηκε με τάσεις για μείωση στην έκπτωση με βάση την ALSFRS-R, στην βραδεία ζωτική χωρητικότητα (*Slow Vital Capacity*, SVC) ως ποσοστό επί της προβλεπόμενης τιμής και στη συνολική βαθμολογία δυναμόμετρου χειρός (*Hand-Held Dynamometer*, HHD), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο/την όψιμη έναρξη της τοφερσένης (ομάδα DS), παρότι οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Η πρωιμότερη έναρξη της τοφερσένης (ομάδα ES) συσχετίστηκε με μια φαινόμενη μείωση στον κίνδυνο θανάτου ή μόνιμης αναπνευστικής υποστήριξης (HR [*Hazard Ratio*] [ΔΕ 95%]: 0,64 [0,28, 1,46]) και στον κίνδυνο θανάτου (HR [ΔΕ 95%]: 0,52 [0,20, 1,36]). Ο διάμεσος χρόνος έως το συμβάν δεν ήταν εκτιμήσιμος λόγω του περιορισμένου αριθμού συμβάντων που παρατηρήθηκαν. Μεταξύ των συμμετεχόντων στη συνδυαστική ανάλυση του Μέρους Γ της Μελέτης 101 και της Μελέτης 102, οι οποίοι ήταν πιο πιθανό να παρουσιάσουν ταχύτερη εξέλιξη της νόσου (με βάση τα υψηλότερα επίπεδα της NfL στο πλάσμα κατά την έναρξη), ο διάμεσος χρόνος έως τον θάνατο ή τη μόνιμη αναπνευστική υποστήριξη στην ομάδα ES ήταν 253,6 εβδομάδες σε σύγκριση με 76,0 εβδομάδες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου/όψιμης έναρξης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την τοφερσένη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ALS (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της εφάπαξ δόσης και των πολλαπλών δόσεων τοφερσένης, χορηγούμενης μέσω ενδορραχιαίας ένεσης, χαρακτηρίστηκε στο πλάσμα και το ENY ενηλίκων συμμετεχόντων με ALS με μετάλλαξη του SOD1 και σε ιστό νεκρωσίας από αποβιώσαντες συμμετέχοντες στην κλινική μελέτη (n = 3).

Απορρόφηση

Η ανώτατη ελάχιστη συγκέντρωση στο ENY σημειώθηκε στην τρίτη δόση, η οποία ήταν η τελευταία δόση της περιόδου εφόδου. Σημειώθηκε μικρή έως καθόλου συσσώρευση με τη μηνιαία χορήγηση δόσεων μετά τη φάση εφόδου. Η αναλογία συσσώρευσης φαίνεται να είναι μικρότερη από 2πλάσια. Η τοφερσένη μεταφέρεται ταχέως από το ENY στη συστηματική κυκλοφορία, με τιμές διάμεσου χρόνου έως τη μέγιστη συγκέντρωση (T_{max}) στο πλάσμα που κυμαίνονταν από 2 έως 6 ώρες μετά την ενδορραχιαία (*intrathecal*, IT) χορήγηση. Δεν υπήρξε συσσώρευση στο πλάσμα σύμφωνα με τις μετρήσεις της έκθεσης (C_{max} και AUC) μετά από μηνιαία χορήγηση δόσης συντήρησης.

Κατανομή

Η τοφερσένη που χορηγήθηκε ενδορραχιαία κατανεμήθηκε εκτενώς στο ΚΝΣ, επιτυγχάνοντας θεραπευτικά επίπεδα στους στοχευόμενους ιστούς του νωτιαίου μυελού. Η διάμεση AUC στο πλάσμα στα 100 mg (δεδομένα Μέρους Γ της Μελέτης 101) μετά την πρώτη δόση ήταν 13.973,1 ng/ml*h. Η διάμεση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) ήταν 824,3 ng/ml, που σημειώθηκε σε 4 έως 6 ώρες μετά τη δόση. Ο διάμεσος όγκος κατανομής στο πλάσμα εκτιμήθηκε σε 48,7l (124% CV) στη μελέτη 101 και 102 και ήταν 43,0l (123% CV) στην ομάδα της δόσης 100 mg. Η ανάλυση φαρμακοκινητικής (ΦΚ) καταδεικνύει ότι η τοφερσένη που χορηγείται ενδορραχιαία κατανέμεται ευρέως στους ιστούς του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και μεταφέρεται ταχέως από το ENY στη συστηματική κυκλοφορία.

Πρόσδεση στις Πρωτεΐνες του Πλάσματος

Η τοφερσένη προσδένεται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο (ποσοστό πρόσδεσης $\geq 98\%$) σε κλινικά σημαντικές ή υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (0,1 και 3 $\mu\text{g/ml}$), πράγμα που περιορίζει τη σπειραματική διήθηση και μειώνει την απέκκριση της δραστικής ουσίας στα ούρα. Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων λόγω ανταγωνισμού για την πρόσδεση στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι πολύ χαμηλή.

Βιομετασχηματισμός

Η τοφερσένη μεταβολίζεται μέσω υδρόλυσης μεσολαβούμενης από εξωνουκλεάση (3'- και 5') και δεν είναι υπόστρωμα ή αναστολέας ή επαγωγέας των ενζύμων CYP450.

Αποβολή

Η κύρια οδός αποβολής αναμένεται να είναι η απέκκριση της αμετάβλητης τοφερσένης και των μεταβολιτών της στα ούρα. Παρότι η ημίσεια ζωή στον ιστό του ΚΝΣ δεν μπορεί να μετρηθεί στον άνθρωπο, η μέση ημίσεια ζωή τελικής αποβολής μετρήθηκε στον ιστό του ΚΝΣ πηθήκων cynomolgus και βρέθηκε ότι είναι 31 έως 40 ημέρες. Η διάμεση κάθαρση από το πλάσμα στους συμμετέχοντες των μελετών 101 και 102 εκτιμήθηκε σε 8,20 l/hr (47,3% CV) και ήταν 6,02 l/hr (48,2% CV) στη δόση των 100 mg.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Στο ENY, η φαρμακοκινητική της τοφερσένης που χορηγείται IT αυξάνεται λιγότερο από αναλογικά προς τη δόση, για δόση που κυμαίνεται μεταξύ 20 mg και 100 mg.

Στο πλάσμα, η φαρμακοκινητική της τοφερσένης που χορηγείται IT αυξάνεται περισσότερο από αναλογικά προς τη δόση, για δόση που κυμαίνεται μεταξύ 20 mg και 100 mg.

Ανοσογονικότητα

Η παρουσία αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADAs) φάνηκε να μειώνει την κάθαρση από το πλάσμα κατά 37,9%.

Χαρακτηριστικά σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών

Ηλικιωμένοι

Από τους 166 ασθενείς που έλαβαν τοφερσένη σε κλινικές μελέτες, συνολικά 22 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, συμπεριλαμβανομένων 2 ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω. Συνολικά, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην κλινική ΦΚ μεταξύ αυτών των ασθενών, αλλά τα δεδομένα είναι περιορισμένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της τοφερσένης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της τοφερσένης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογόνου δράσης με την τοφερσένη.

Μεταλλαξιγένεση

Η τοφερσένη δεν παρουσίασε ενδείξεις μεταλλαξιγένεσης, με βάση μη κλινικές μελέτες γονοτοξικότητας (*in vitro* προσδιορισμός βακτηριακής μεταλλαξιγένεσης Ames, *in vitro* προσδιορισμός χρωμοσωμικών ανωμαλιών και *in vivo* προσδιορισμός μικροπυρήνων σε ποντικούς).

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας πραγματοποιήθηκαν με χρήση υποδόριας χορήγησης της τοφερσένης σε ποντικούς και κουνέλια. Σε μια μελέτη γονιμότητας και εμβρυϊκής ανάπτυξης σε ποντικούς, οι αρσενικοί ποντικοί, στην ομάδα υψηλής δόσης των 30 mg/kg (> 50 φορές της έκθεσης στον άνθρωπο [AUC] μετά από 100 mg τοφερσένης) είχαν ελάχιστη έως ήπια εκφύλιση των σπερματοφόρων σωληναρίων, διάταση των σπερματοφόρων σωληναρίων, κατακράτηση σπερματιδίων, απόπτωση επιθηλιακών κυττάρων, αυξημένα κυτταρικά υπολείμματα στους όρχεις, και υποσπερμία στην επιδιδυμίδα. Ωστόσο, δεν υπήρχαν σχετιζόμενες με την τοφερσένη ανεπιθύμητες επιδράσεις στο ζευγάρωμα και τη γονιμότητα ή τις παραμέτρους του σπέρματος. Στους θηλυκούς ποντικούς, δεν υπήρχε σχετιζόμενη με την τοφερσένη θνησιμότητα ή πρόωρος τοκετός και δεν υπήρχαν επιδράσεις στο ζευγάρωμα ή τη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με την τοφερσένη ανεπιθύμητες επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη σε ποντικούς και κουνέλια (σε εκθέσεις πάνω από 40 φορές της έκθεσης στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο [MRHD]). Σε μια μελέτη για την περιγεννητική/μεταγεννητική αναπαραγωγή στους ποντικούς, δεν υπήρχαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στα θηλυκά F0 ή στην ανάπτυξη και εξέλιξη των νεογνών F1 στην υψηλότερη δόση που αξιολογήθηκε (30 mg/kg). Η τοφερσένη ανιχνεύθηκε σε δείγματα γάλακτος ποντικών από όλα τα ζώα που έλαβαν τοφερσένη. Η τοφερσένη δεν είναι φαρμακολογικά δραστική στους ποντικούς και τα κουνέλια, πράγμα που περιορίζει την εγκυρότητα αυτών των μελετών, καθώς δεν μπορούν να αξιολογηθούν σε αυτές οι επιβλαβείς επιδράσεις που σχετίζονται με τη μειορρύθμιση της SOD1.

Η μικροσκοπική αξιολόγηση ιστών του αναπαραγωγικού συστήματος τόσο από αρσενικά όσο και από θηλυκά στις μελέτες τοξικότητας 13 εβδομάδων και 39 εβδομάδων σε μη ανθρώπινο πρωτεύον θηλαστικό (*non-human primate*, NHP), στο οποίο η τοφερσένη είναι φαρμακολογικά δραστική, δεν φανέρωσε επιδράσεις στους ιστούς του αναπαραγωγικού συστήματος.

Τοξικότητα

Σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων (9 μηνών), η ενδορραχιαία χορήγηση της τοφερσένης σε ενήλικες πιθήκους *cynomolgus* ήταν γενικά καλώς ανεκτή. Η εξαίρεση ήταν ένα θηλυκό στην ομάδα υψηλής δόσης (35 mg, ισοδύναμα με 350 mg ανά IT ένεση στον άνθρωπο) το οποίο, μετά την IT χορήγηση δόσης, είχε συμπεριφορά περιγραφόμενη ως μυϊκές κράμπες, ραχιαία κάμψη κεφαλής/αυχένα και θέση σώματος με κύρτωση της ράχης που παρομοιάζει με οπισθότονο. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEG) υπέδειξε απουσία σπασμών. Τα επίπεδα μη παρατήρησης ανεπιθύμητων επιδράσεων (*no observed adverse effect levels*, NOAEL) στις μελέτες χρόνιας τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ήταν 150 mg/kg με υποδόρια χορήγηση στους ποντικούς και 12 mg με ενδορραχιαία χορήγηση στο μη ανθρώπινο πρωτεύον θηλαστικό 9 μηνών. Όταν χρησιμοποιείται το μη ανθρώπινο πρωτεύον θηλαστικό ως το πιο ευαίσθητο είδος, μια δόση των 12 mg μετατρέπεται στην ισοδύναμη δόση για τον άνθρωπο (*human equivalent dose*, HED) των 120 mg (βάσει προσαρμογής του όγκου του ENY μεταξύ πιθήκου και ανθρώπου). Το περιθώριο ασφάλειας (1,2 φορές) για τις IT δόσεις σε πιθήκους προς τις IT δόσεις σε ανθρώπους βασίζεται στην μετατραπείσα HED με συνεκτίμηση της διαφοράς του όγκου του ENY (περίπου 10πλάσια μεταξύ ανθρώπου και πιθήκου). Συνεπώς, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις τοξικότητας σε επίπεδα δόσης ισοδύναμα με τα 120 mg στον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διβασικό νάτριο φωσφορικό
Κάλιο χλωριούχο
Ασβέστιο χλωριούχο διϋδρικό
Μαγνήσιο χλωριούχο εξαϋδρικό
Νάτριο χλωριούχο
Νάτριο δισόξινο φωσφορικό διϋδρικό
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

60 μήνες

Συνθήκες προσωρινής φύλαξης

Το φιαλίδιο του Qalsody στο αρχικό κουτί του μπορεί να φυλάσσεται για έως και 14 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου (φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C).

Τα μη ανοιγμένα φιαλίδια του Qalsody μπορούν να αφαιρεθούν από το ψυγείο και να επιστραφούν σε αυτό, εάν χρειάζεται. Τα μη ανοιγμένα φιαλίδια μπορούν να αφαιρεθούν από το αρχικό κουτί για έως 6 ώρες το πολύ ανά ημέρα, σε θερμοκρασία δωματίου, για 6 ημέρες το πολύ.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες προσωρινής φύλαξης των μη ανοιγμένων φιαλιδίων του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάφανο φιαλίδιο των 20 ml από γυαλί Τύπου I, με ελαστικό πώμα χλωροβουτυλίου και αλουμινένια σφράγιση με αποσπώμενο πλαστικό καπάκι.

Το Qalsody διατίθεται σε συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κατά την προετοιμασία και τη χορήγηση της τοφερσένης ενδορραχιαία, πρέπει να χρησιμοποιείται άσπρη τεχνική.

Για μία μόνο χρήση.

Οδηγίες προετοιμασίας φιαλιδίου:

- Το ψυγμένο φιαλίδιο θα πρέπει να αφηθεί να ζεσταθεί σε θερμοκρασία δωματίου (25°C) πριν από τη χορήγηση, χωρίς εξωτερική πηγή θερμότητας.
- Το φιαλίδιο δεν πρέπει να ανακινείται.
- Το Qalsody δεν περιέχει συντηρητικά. Μόλις αναρροφηθεί στη σύριγγα, το διάλυμα θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως (εντός 4 ωρών από την αφαίρεσή του από το ψυγείο) σε θερμοκρασία δωματίου. Διαφορετικά, πρέπει να απορριφθεί.
- Το διάλυμα θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν την αφαίρεσή του από το φιαλίδιο. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι ουσιαστικά ελεύθερο ορατών σωματιδίων. Θα πρέπει να χορηγείται μόνο διάλυμα που είναι διαυγές και άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. Εάν δεν είναι, το φιαλίδιο δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1783/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29 Μαΐου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Ολλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ειδική και περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Για να διερευνήσει περαιτέρω εάν η έναρξη της τοφερσένης σε προσυμπτωματικούς ασθενείς με SOD1-ALS μπορεί να καθυστερήσει ή ακόμη και να αποτρέψει την εμφάνιση κλινικά εκδηλωμένης ALS (<i>clinically manifested ALS</i> , CMALS), ο ΚΑΚ θα υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα της φάσης 3 της μελέτης σε ασθενείς με κλινικά προσυμπτωματική SOD1-ALS (Μελέτη ATLAS 233AS303).	έως τις 31 Δεκεμβρίου 2028
Για να χαρακτηρίσει περαιτέρω την επιβίωση ανάλογα με την παραλλαγή, ο ΚΑΚ θα παράσχει τα τελικά αποτελέσματα των περιγραφικών συνδυαστικών αναλύσεων της διάρκειας της νόσου (επιβίωση) ανά τύπο παραλλαγής <i>SOD1</i> σε ασθενείς υπό θεραπεία με τοφερσένη (Μελέτες 101/102, μητρώα ασθενειών) έναντι ασθενών χωρίς θεραπεία με τοφερσένη (μητρώα ασθενειών, σύνολα δεδομένων φυσικής ιστορίας/βιβλιογραφία).	έως τις 30 Ιουνίου 2027
Για να αξιολογήσει περαιτέρω τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια της τοφερσένης σε ασθενείς με SOD1-ALS, ο ΚΑΚ θα διενεργήσει και θα υποβάλει τα αποτελέσματα μιας μελέτης παρατήρησης που βασίζεται σε μητρώο 233AS401 σύμφωνα με το συμφωνημένο πρωτόκολλο.	Ετησίως (με ετήσια επαναξιολόγηση)
Προκειμένου να διασφαλιστεί η επαρκής παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της τοφερσένης στη θεραπεία ασθενών με SOD1-ALS, ο ΚΑΚ θα παρέχει ετήσιες ενημερώσεις για κάθε νέα πληροφορία σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της τοφερσένης.	Ετησίως (με ετήσια επαναξιολόγηση)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Qalsody 100 mg ενέσιμο διάλυμα
τοφερσένη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 15 ml περιέχει 100 mg τοφερσένης (6,7 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Διβασικό νάτριο φωσφορικό, κάλιο χλωριούχο, ασβέστιο χλωριούχο διϋδρικό, μαγνήσιο χλωριούχο εξαϋδρικό, νάτριο χλωριούχο, νάτριο δισόξινο φωσφορικό διϋδρικό, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδορραχιαία χρήση.
Για μία μόνο χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1783/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Qalsody 100 mg ενέσιμο διάλυμα
τοφερσένη
ενδορραχιαία χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 mg/15 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Qalsody 100 mg ενέσιμο διάλυμα τοφερσένη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Qalsody και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Qalsody
3. Πώς χορηγείται το Qalsody
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Qalsody
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Qalsody και ποια είναι η χρήση του

Το Qalsody περιέχει τη δραστική ουσία τοφερσένη, η οποία ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως *αντινοσηματικά ολιγονουκλεοτίδια*.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία ενός τύπου *πλαγίας αμυοτροφικής σκλήρυνσης (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)* που προκαλείται από μεταλλάξεις (μεταβολές) σε ένα γονίδιο που ονομάζεται SOD1.

Η ALS που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο SOD1 είναι ένας σπάνιος τύπος νόσου του κινητικού νευρώνα η οποία προσβάλλει τα νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο SOD1 προκαλούν συσσώρευση μιας τοξικής μορφής της πρωτεΐνης SOD1. Αυτό προξενεί καταστροφή των κινητικών νευρώνων (τα νευρικά κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την αποστολή οδηγιών στον μυ), κάτι που οδηγεί σε αδυναμία και απώλεια των μυών, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που χρησιμοποιούνται για την αναπνοή και την κατάποση.

Το Qalsody δρα μειώνοντας τη συσσώρευση της πρωτεΐνης SOD1. Αυτό βοηθάει να προληφθεί η καταστροφή των κινητικών νευρώνων και μπορεί να επιβραδύνει την απώλεια της μυϊκής δύναμης.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Qalsody

Το Qalsody δεν πρέπει να χορηγείται

- σε περίπτωση *αλλεργίας στην τοφερσένη* ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν αυτό ισχύει για σας, **απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας** πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση του Qalsody μέσω διαδικασίας οσφυονωτιαίας παρακέντησης (βλ. παράγραφο 3). Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν πονοκεφάλους, οσφυαλγία και λοίμωξη.

Έχει υπάρξει ένας μικρός αριθμός αναφορών για ασθενείς που παρουσιάζουν φλεγμονή του νωτιαίου μυελού (*μυελίτιδα*) ή ερεθισμό ή τραυματισμό των ριζών των νεύρων (*ριζίτιδα*) μετά τη χορήγηση του Qalsody. Πρέπει να γνωρίζετε τα συμπτώματα αυτών των καταστάσεων για όσο λαμβάνετε αυτό το φάρμακο. Βλέπε *Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες* στην παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών.

Έχει υπάρξει ένας μικρός αριθμός αναφορών για ασθενείς που παρουσιάζουν πρήξιμο του οπτικού νεύρου του ματιού (*οίδημα οπτικής θηλής*) ή/και αύξηση στην πίεση στον εγκέφαλο (αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση) ενώ λάμβαναν θεραπεία με το Qalsody. Βλέπε *Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες* στην παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών.

Εξετάσεις πριν τη θεραπεία

Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία, ίσως να υποβληθείτε σε **εξέταση ούρων** (για να ελεγχθούν τα νεφρά σας) και σε **εξέταση αίματος** (για να ελεγχθεί ότι το αίμα σας πήζει κανονικά). Ο λόγος είναι ότι άλλα φάρμακα, της ίδιας κατηγορίας με το Qalsody, μπορεί να επηρεάσουν τα νεφρά και τα κύτταρα του αίματος που βοηθούν στην πήξη του. Αυτές οι εξετάσεις ενδέχεται να μην είναι απαραίτητες κάθε φορά που σας χορηγείται το Qalsody.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η χρήση αυτού του φαρμάκου σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει μελετηθεί.

Άλλα φάρμακα και Qalsody

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Το Qalsody δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα πρέπει να συνεχίσετε να θηλάζετε ή να ξεκινήσετε θεραπεία με το Qalsody. Ο γιατρός σας θα εξετάσει τα πιθανά οφέλη της θεραπείας για σας σε σύγκριση με τα οφέλη του θηλασμού για το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα εάν παρατηρήσετε μεταβολή στην όρασή σας ενώ λαμβάνετε το Qalsody.

Το Qalsody περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 52 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου άλατος) σε κάθε 15 ml. Αυτό ισοδυναμεί με το 3% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

Το Qalsody περιέχει κάλιο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol (39 mg) καλίου ανά δόση των 15 ml, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο καλίου».

3. Πώς χορηγείται το Qalsody

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg τοφερσένης. Οι πρώτες τρεις δόσεις θα χορηγηθούν ανά διαστήματα 14 ημερών, την ημέρα 1, την ημέρα 15 και την ημέρα 29 της θεραπείας. Κατόπιν το Qalsody θα χορηγείται κάθε 28 ημέρες.

Το φάρμακο αυτό χορηγείται με ενδορραχιαία (μέσα στο υγρό που περιβάλλει τον νωτιαίο μυελό) ένεση στη μέση μέσω οσφυονωτιαίας παρακέντησης. Αυτή πραγματοποιείται με την εισαγωγή μιας βελόνας στον χώρο γύρω από τον νωτιαίο μυελό. Αυτή η διαδικασία θα γίνεται από γιατρό με εμπειρία στη διεξαγωγή οσφυονωτιαίων παρακεντήσεων.

Για πόσο καιρό χρησιμοποιείται το Qalsody

Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας το χρονικό διάστημα για το οποίο θα χρειαστεί να λαμβάνετε το Qalsody. Μη σταματήσετε τη θεραπεία με το Qalsody χωρίς να έχετε μιλήσει με τον γιατρό σας.

Εάν παραλείψετε μια ένεση του Qalsody

Εάν παραλείψετε μια δόση του Qalsody, ενημερώστε τον γιατρό σας έτσι ώστε η δόση να σας χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την οσφυονωτιαία παρακέντηση μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Qalsody ή αργότερα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, οσφυαλγία και λοίμωξη.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν το Qalsody ήταν φλεγμονή του νωτιαίου μυελού (*μυελίτιδα*) ή ερεθισμός και τραυματισμός των ριζών των νεύρων (*ριζίτιδα*). Τα συχνά συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- αδυναμία
- μούδιασμα
- μη φυσιολογική αίσθηση (μυρμήγκιασμα)
- πόνο.

Έχει επίσης αναφερθεί πρήξιμο του νεύρου που συνδέει τα μάτια με τον εγκέφαλο (*οίδημα οπτικής θηλής*) και αυξημένη πίεση στον εγκέφαλο (αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση). Το οίδημα οπτικής θηλής μπορεί να προκύψει από αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση. Τα συχνά συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- θαμπή όραση
- διπλή όραση
- απώλεια όρασης
- πονοκέφαλο.

Έχει αναφερθεί φλεγμονή του περιβλήματος γύρω από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό (*άσηπτη ή χημική μηνιγγίτιδα*). Αυτό δεν προκαλείται από λοίμωξη. Τα συχνά συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- πονοκέφαλο
- πυρετό

- δυσκαμψία του αυχένα
- ναυτία
- εμετό.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν έχετε κάποιο από τα συμπτώματα που αναφέρονται παραπάνω.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- πόνος (οσφυαλγία, πόνος στα χέρια ή τα πόδια)
- αίσθημα κόπωσης
- πόνος στους μύες και τις αρθρώσεις
- πυρετός
- αύξηση στην πρωτεΐνη ή/και στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων που υπάρχουν στο υγρό το οποίο περιβάλλει τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- μυϊκή δυσκαμψία
- νευρόπνοος, συμπεριλαμβανομένων αίσθησης καψίματος, διαπεραστικού πόνου ή αίσθηση μυρμηγκιάσματος.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε αυτά ή οποιαδήποτε νέα συμπτώματα που σας ανησυχούν.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε **τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο** σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Qalsody

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε σωματίδια στο διάλυμα ή εάν το υγρό στο φιαλίδιο δεν είναι διαυγές και άχρωμο.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το φιαλίδιο του Qalsody στο αρχικό κουτί του μπορεί να φυλάσσεται για έως και 14 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου (φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C).

Τα μη ανοιγμένα φιαλίδια του Qalsody μπορούν να αφαιρεθούν από το ψυγείο και να επιστραφούν σε αυτό, εάν χρειάζεται. Τα μη ανοιγμένα φιαλίδια μπορούν να αφαιρεθούν από το αρχικό κουτί για έως 6 ώρες το πολύ ανά ημέρα, σε θερμοκρασία δωματίου, για 6 ημέρες το πολύ.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Qalsody

- Η δραστική ουσία είναι η τοφερσένη.
- Κάθε φιαλίδιο των 15 ml περιέχει 100 mg τοφερσένης.
- Κάθε ml περιέχει 6,7 mg τοφερσένης.
- Τα άλλα συστατικά είναι διβασικό νάτριο φωσφορικό, κάλιο χλωριούχο, ασβέστιο χλωριούχο διϋδρικό, μαγνήσιο χλωριούχο εξαϋδρικό, νάτριο χλωριούχο, νάτριο δισόξινο φωσφορικό διϋδρικό, ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Qalsody και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Qalsody είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο ενέσιμο διάλυμα. Κάθε κουτί του Qalsody περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 1 899 9883

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 77 41 57 57

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: + 356 21337008

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: + 30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 385 (0) 1 775 73 22

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: + 353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 5849901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda.
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 (0)21 260 13 44

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη για το φάρμακο αυτό και το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης θα επικαιροποιείται αναλόγως.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>