

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Qalsody 100 mg oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg toferszent tartalmaz 15 ml-es injekciós üvegenként.
6,7 mg toferszent tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyag:

52 mg nátriumot tartalmaz 15 ml-es injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta és színtelen vagy halványsárga oldat, amelynek pH-ja 6,7–7,7.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Qalsody a szuperoxid-dizmutáz 1- (SOD1-) gén mutációjával összefüggő amyotrophias lateralsclerosisban (ALS) szenvedő felnőttek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A toferszen-kezelést kizárólag az ALS kezelésében jártas orvos kezdheti meg.

A Qalsody lumbalpunctio elvégzésében jártas egészségügyi szakember által, vagy ilyen szakember irányítása alatt adható be.

Adagolás

A készítmény ajánlott dózisa 100 mg toferszen kezelésenként.

A toferszen-kezelést 3 telítő dózissal kell kezdeni, 14 napos időközönként alkalmazva.

Ezt követően 28 naponként egy fenntartó dózist kell beadni.

Kihagyott vagy elhalasztott dózisok

Ha a toferszen második telítő dózisének beadását elhalasztották vagy kihagyták, azt a lehető leghamarabb, a harmadik telítő dózist pedig 14 nappal azt követően kell beadni.

Ha a toferszen harmadik telítő dózisának beadását elhalasztották vagy kihagyták, azt a lehető leghamarabb, az első fenntartó dózist pedig 28 nappal azt követően kell beadni.

Ha a toferszen egy fenntartó dózisának beadását elhalasztották vagy kihagyták, azt a lehető leghamarabb be kell adni. A további fenntartó dózisokat az utolsó dózis beadásától számítva 28 naponként kell beadni.

A kezelés időtartama

A kezelés folytatásának szükségességét rendszeresen felül kell vizsgálni, és a beteg klinikai állapotától és a kezelésre adott válaszából függően egyénileg kell mérlegelni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A toferszen időseknél történő alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak. A rendelkezésre álló klinikai adatok alapján azonban a toferszen hatásossága és biztonságossága várhatóan hasonló a többi vizsgált korcsoportban tapasztaltakhoz.

Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy a toferszen alkalmazásakor az életkoron alapuló különleges dózismegfontolásokat kellene figyelembe venni.

Vesekárosodás

A toferszen alkalmazását vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Májkárosodás

A toferszen alkalmazását májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Gyermekek és serdülők

A Qalsody biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Qalsody lumbalpunctióval, intrathecalisan alkalmazandó.

- Az injekciós üveg műanyag kupakjának eltávolítása és a toferszen-dózis felszívása előtt ajánlott az intrathecalis hozzáférés biztosítása.
- Közvetlenül a beadás előtt le kell venni a műanyag kupakot az injekciós üvegről, és egy – nem spinális érzéstelenítéshez használatos – tűt kell a fecskendőhöz csatlakoztatni a toferszen injekciós üvegből való kiszívása céljából. A fecskendő tűjét a záróelem közepén keresztül kell az injekciós üvegbe szúrni a szükséges 15 ml-es (100 mg-nak megfelelő) dózis injekciós üvegből való felszívásához.
 - A Qalsody-t nem szabad hígítani.
 - Külső szűrők, beleértve a baktérium- vagy részecskeszűrők, használata nem szükséges.
- A toferszen beadása előtt körülbelül 10 ml cerebrospinalis folyadék lumbalpunctiós tűvel történő eltávolítása ajánlott.
- A toferszent lumbalpunctiós tűvel, intrathecalis bolus injekcióban, 1–3 perc alatt kell beadni.

Az eljárás előkészítésére vonatkozó utasítások:

- Ha a beteg klinikai állapota indokolja, megfontolható a szedáció.
- Ha a beteg klinikai állapota indokolja, a toferszen intrathecalis beadásakor, a tájékoztató elősegítésére, képző eljárás alkalmazása is megfontolható.

- Az injekciós üveg kupakjának az alumínium záróelemről történő eltávolítása előtt ellenőrizni kell, hogy a beteg készen áll-e az injekció beadására. A bontatlan injekciós üveg visszahelyezhető a hűtőszekrénybe; a teljes megengedett időtartamot lásd a 6.4 pontban.
- Az eljárással összefüggő súlyos szövődmények elkerülése érdekében a betegeknél az intrathecalis injekció beadása előtt és azt követően is meg kell vizsgálni a lumbalpunctióval járó potenciális kórállapotok jelenlétét.

Az injekció beadását követően a szokásos lumbalpunctio utáni ellátás javasolt.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Lumbalpunctiós eljárás

A lumbalpunctiós eljárás során fennáll a mellékhatások kialakulásának kockázata (pl. fejfájás, hátfájás, postpunctiós szindróma, fertőzés).

Myelitis és/vagy radiculitis

Toferszennel kezelt betegeknél myelitis és radiculitis súlyos eseteiről számoltak be. Amennyiben ezekre a mellékhatásokra utaló tünetek alakulnak ki, a kezelési irányelveknek megfelelő diagnosztikai értékelést és kezelést kell kezdeni.

Emelkedett intracranialis nyomás és/vagy papillaoedema

Toferszennel kezelt betegeknél emelkedett intracranialis nyomás és/vagy papillaoedema súlyos eseteiről számoltak be. Amennyiben ezekre a mellékhatásokra utaló tünetek alakulnak ki, a kezelési irányelveknek megfelelő diagnosztikai értékelést és kezelést kell kezdeni.

Thrombocytopenia és véralvadási zavarok

Antiszensz oligonukleotidok subcutan vagy intravénás beadása után thrombocytopeniát és véralvadási rendellenességeket, köztük akut, súlyos thrombocytopeniát figyeltek meg. Amennyiben klinikailag indokolt, a toferszen alkalmazása előtt laboratóriumi vizsgálat elvégzése javasolt a vérlemezkeszám és a véralvadási paraméterek meghatározása érdekében.

Vesetoxicitás

Antiszensz oligonukleotidok subcutan vagy intravénás beadása után vesetoxicitást figyeltek meg. Amennyiben klinikailag indokolt, vizeletfehérje-vizsgálat elvégzése javasolt (lehetőleg a reggeli első vizeletminta felhasználásával). Tartósan emelkedett vizeletfehérje-szint esetén megfontolandó további értékelés elvégzése.

Segédanyagok

Nátrium

Ez a gyógyszer 52 mg nátriumot tartalmaz 15 ml-es dózisonként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 3%-ának felnőtteknél.

Kálium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz 15 ml-es dózisonként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Más intrathecalisan alkalmazandó gyógyszerek toferszennel történő együttadását nem vizsgálták, és ezeknek a kombinációknak a biztonságossága nem ismert.

A toferszen sem nem indukálja, sem nem gátolja a CYP450 által közvetített oxidatív metabolizmust, ezért nem lép kölcsönhatásba más olyan gyógyszerekkel, amelyek kölcsönhatásba lépnek ezekkel a metabolikus útvonalakkal.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A toferszen terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Azokban a vizsgálatokban, amelyeket olyan állatokkal végeztek, amelyek esetében a toferszen farmakológailag nem aktív, nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a reprodukciós toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A toferszen alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

A toferszen szoptatás alatt történő alkalmazására vonatkozó humán adatok nem állnak rendelkezésre. A rendelkezésre álló, állatokkal végzett vizsgálatok során nyert farmakodinámiás adatok a toferszen kiválasztódását igazolták a laktáló állatok tejébe (részletesen lásd 5.3 pont). Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni.

A toferszen alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg/ halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

A készítmény humán termékenységre gyakorolt potenciális hatásairól nem állnak rendelkezésre adatok. Az állatokkal végzett toxicitási vizsgálatok arra utalnak, hogy a toferszen nincs káros hatással a hím vagy a nőstény termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A toferszen kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Azokat a betegeket, akiknél látászavar alakul ki a toferszen-kezelés alatt, figyelmeztetni kell, hogy kerüljék a gépjárművezetést vagy a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A toferszennel kezelt résztvevőknél megfigyelt súlyos mellékhatások a myelitis (2,7%), az emelkedett intracranialis nyomás és/vagy a papillaoedema (2,7%), a radiculitis (1,4%) és az asepticus meningitis (1,4%) voltak. A toferszennel kezelt résztvevőknél jelentett leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom (66%), arthralgia (34%), fáradékonyság (28,6%), emelkedett fehérvérsejtszám a liquorban (26,5%), emelkedett fehérjesszint a liquorban (26,5%), myalgia (19%) és pyrexia (18,4%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások szervrendszeri kategóriák és előfordulási gyakoriság szerint kerülnek csoportosításra az alábbiak szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: Mellékhatások Qalsody-val kezelt résztvevőknél a 101-es és a 102-es vizsgálatban

Szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Gyakoriság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Emelkedett fehérvérsejtszám a liquorban*	Nagyon gyakori
	Emelkedett fehérjeszint a liquorban	Nagyon gyakori
	Papillaoedema†	Gyakori
	Neuralgia	Gyakori
	Asepticus meningitis††	Gyakori
	Radiculitis†	Gyakori
	Myelitis§	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia	Nagyon gyakori
	Myalgia	Nagyon gyakori
	Musculoskeletalis merevség	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fájdalom††	Nagyon gyakori
	Fáradékonyság	Nagyon gyakori
	Pyrexia	Nagyon gyakori

* A liquor emelkedett fehérvérsejtszáma magában foglalja a liquor emelkedett fehérvérsejtszáma és a pleocytosis preferált megnevezéseket.

† A radiculitis magában foglalja a radiculopathia és a lumbalis radiculopathia preferált megnevezéseket.

‡ A papillaoedema magában foglalja a papillaoedema és az emelkedett intracranialis nyomás preferált megnevezéseket. Lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” című részt.

§ A myelitis magában foglalja a myelitis, a myelitis transversa és a neurosarcoidosis preferált megnevezéseket. Lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” című részt.

†† Az asepticus meningitis magában foglalja a kémiai reakció okozta meningitis és az asepticus meningitis preferált megnevezéseket. Lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” című részt.

‡‡ A fájdalom magában foglalja a fájdalom, a hátfájás és a végtagfájdalom preferált megnevezéseket.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Lumbalpunctió eljárás

A toferszen lumbalpunctióval történő beadásával összefüggő mellékhatásokat figyeltek meg. A lumbalpunctióval összefüggő gyakori mellékhatások a fejfájás, a hátfájás, a postpunctió szindróma, a fertőzés. Ezeknek az eseményeknek az incidenciája és súlyossága hasonló volt a lumbalpunctio alkalmazása esetén várható eseményekkel.

Myelitis és/vagy radiculitis

A klinikai vizsgálatok során a 100 mg toferszennel kezelt résztvevők közül 4 beteg számolt be súlyos myelitissről mint mellékhatásról (2,7%). A myelitis kialakulása előtt kapott toferszen-dózisok száma 5-15 között változott. Két résztvevő tapasztalt tüneteket, két résztvevő pedig tünetmentes volt. Mind a négy résztvevő mágneses rezonancia- (MR-) vizsgálati eredményei az eseménnyel kapcsolatos eltéréseket mutattak. Két résztvevő abbahagyta a kezelést, és az esemény rendeződött. A másik két résztvevő esetében az esemény nem vezetett a kezelés leállításához (lásd 4.4 pont).

A 100 mg toferszennel kezelt résztvevők közül 2 beteg számolt be súlyos radiculitissről mint mellékhatásról (1,4%). A radiculitis kialakulása előtt kapott toferszen-dózisok száma 1–24 között változott. Mindkét reakció tünetekkel járt. Az egyik résztvevő MR-vizsgálati eredménye az eseménnyel kapcsolatos eltéréseket mutatott, a másik résztvevőé pedig normális volt. Egyik résztvevő

sem hagyta abba a kezelést, és a mellékhatás az egyik résztvevőnél szövődményekkel, a másik résztvevőnél pedig szövődmények nélkül rendeződött (lásd 4.4 pont).

Emelkedett intracranialis nyomás és/vagy papillaoedema

A 100 mg toferszennel kezelt résztvevők közül 4 beteg számolt be emelkedett intracranialis nyomással és/vagy papillaoedemával járó súlyos reakciókról (2,7%). Az emelkedett intracranialis nyomás és/vagy papillaoedema kialakulása előtt kapott toferszen-dózisok száma 7–18 között változott. Az emelkedett intracranialis nyomással és/vagy papillaoedemával járó reakció mind a négy esetben tünetekkel járt. A négy résztvevő MR-vizsgálati eredménye nem mutatott az esemény szempontjából releváns eltéréseket. A reakció egy esetben végül a toferszen alkalmazásának végleges leállításához, egy másik esetben pedig a toferszen-kezelés megszakításához vezetett. Mindegyik reakció kezelhető volt a standard ellátás keretében (lásd 4.4 pont).

Asepticus vagy kémiai reakció okozta meningitis

A 100 mg toferszennel kezelt résztvevők közül 2 beteg számolt be asepticus vagy kémiai reakció okozta meningitisről mint súlyos mellékhatásról (1,4%). Az asepticus vagy kémiai reakció okozta meningitis kialakulása előtt kapott toferszen-dózisok száma 5–7 között változott. Mindkét aszeptikus vagy kémiai reakció okozta meningitis-eset tünetekkel járt. Az egyik résztvevő MR-vizsgálati eredménye nem mutatott az esemény szempontjából releváns eltéréseket. Az egyik résztvevő abbahagyta a toferszen-kezelést, a másik résztvevő nem.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során nem számoltak be a toferszen túlادagolásával kapcsolatos esetekről.

Túlادagolás esetén szupportív orvosi ellátást kell biztosítani, beleértve az egészségügyi szakemberrel való konzultációt és a beteg klinikai állapotának szoros megfigyelését is.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Az idegrendszer egyéb gyógyszerei, ATC kód: **N07XX22**

A SOD1-ALS egy elsősorban autoszomális domináns rendellenesség, amely az ALS-populáció körülbelül 2%-át érinti. A SOD1-gén mutációi a SOD1-fehérje toxikus formájának felhalmozódásához vezetnek. Az ALS-sel összefüggésben több mint 200 egyedi SOD1-mutációt azonosítottak, amelyek átlagos betegségtartama körülbelül 2,3 év.

Hatásmechanizmus

A humán SOD1-gén egy nagy mennyiségben jelen lévő dimer enzimet, a réz/cink szuperoxid-dizmutázt (Cu/ZnSOD vagy SOD1) kódolja, ami katalizálja a szuperoxid (O_2^-) oxigénné (O_2) és hidrogén-peroxiddá (H_2O_2) történő átalakulását. A SOD1-ALS-ben szenvedő betegeknek a SOD1-gén mutációi a SOD1-fehérje toxikus formájának felhalmozódásához vezetnek, ami axonkárosodást és neurodegenerációt eredményez.

A toferszen egy antiszensz oligonukleotid (ASO), ami komplementer a humán SOD1 mRNS 3' nem transzlálódó régiójának (3'UTR) egy részével, és Watson–Crick bázispárosodással (hibridizáció)

kötődik az mRNS-hez. A toferszennek a rokon mRNS-hez való hibridizációja a SOD1 mRNS-ének RNáz-H által közvetített lebomlását eredményezi, ami csökkenti a SOD1-fehérjeszintézis mértékét.

Farmakodinámiai hatások

A liquorban jelen lévő SOD1-fehérje összmenyisége

A liquorban jelen lévő SOD1-fehérje összmenyiségét mint a célponthoz való kötődés mértékének közvetett mérőszámát, a 101-es vizsgálat C-résztében (VALOR) és a 102-es vizsgálatban határozták meg.

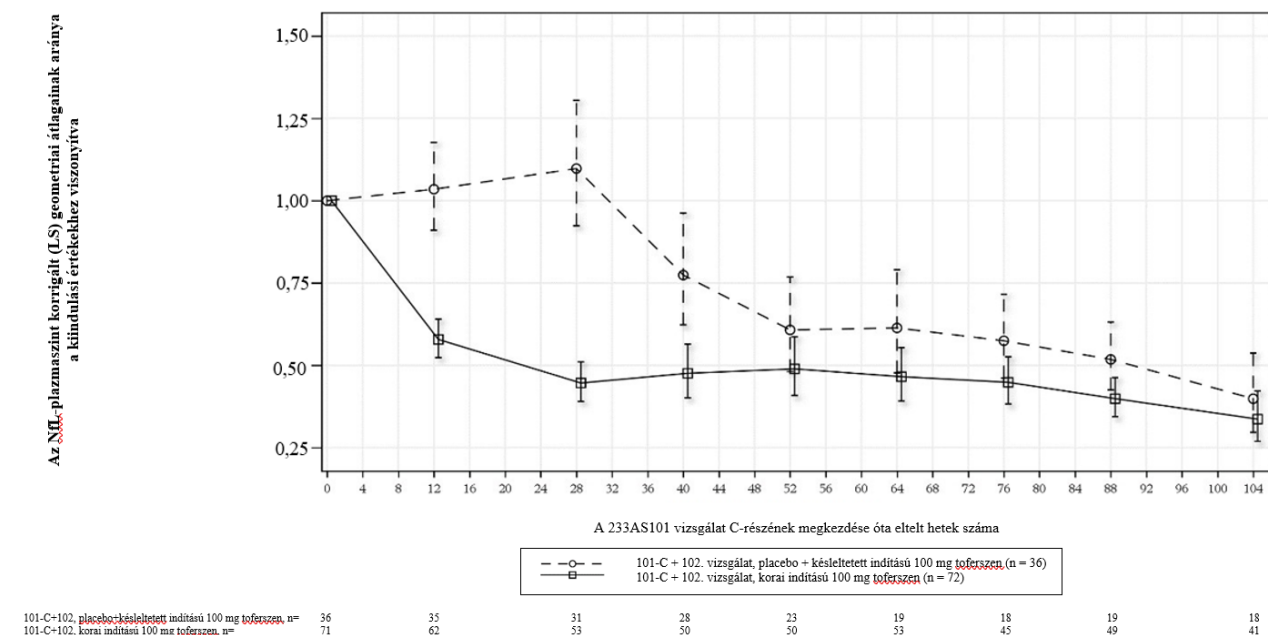
A 101-es vizsgálat C-résztében a 28. héten a liquorban jelen lévő SOD1-fehérje összmenyiségének 35%-os csökkenését figyelték meg (geometriai átlagok aránya a kiindulási értékhez képest) a toferszennel kezelt csoportban, szemben a beválasztás szerinti populációban (intent-to-treat, ITT populáció) a toferszennek megfelelő placebóval kezelt résztvevőknél a kiindulási értékhez képest megfigyelt 2%-os csökkenéssel (a toferszen és a placebo geometriai átlag arányainak különbsége: 34% [95%-os CI: 23%; 43%]; névleges $p < 0,0001$). A liquorban jelen lévő SOD1 összmenyisége körülbelül az 56. napig csökkent, ezt követően a csökkent értékek az idő előrehaladtával fennmaradtak.

A neurofilamentum könnyű lánc (NfL) plazmaszintje mint biomarker

A neurofilamentum könnyű lánc (neurofilament light chain, NfL) plazmaszintjét, amely az axonkárosodást és a neurodegenerációt jelző biomarker, a 101-es vizsgálat C-résztében (VALOR) és a 102-es vizsgálatban határozták meg.

A 101-es vizsgálat C-résztének 28. hetében az átlagos NfL-plazmaszint 55%-kal csökkent (geometriai átlagok aránya a kiinduláshoz képest) a toferszennel kezelt résztvevőknél (ITT), szemben a placebóval kezelt alanyoknál megfigyelt 12%-os növekedéssel (a toferszen és placebo geometriai átlag arányainak különbsége: 60% [95%-os CI: 51%, 67%]; névleges $p < 0,0001$). Az NfL-plazmaszintek körülbelül a 113. napig csökkentek, ezt követően a csökkent értékek az idő előrehaladtával fennmaradtak. Az NfL-szint liquorban megfigyelt csökkenése hasonló volt a plazmában megfigyelt csökkenéshez.

1. ábra: 101-es vizsgálat C-rész: az NFL-plazmaszint korrigált geometriai átlagának aránya a kiindulási értékekhez viszonyítva vizsgálati hetenként az ITT populációban



- Rövidítések: NFL = neurofilamentum könnyű lánc; ANCOVA = kovariancia-elemzés; MI = többszörös imputáció; LS = legkisebb négyzet.
- megjegyzés: A kiindulási érték definíció szerint az 1. napi érték a klinikai vizsgálati gyógyszer alkalmazása előtt. Ha az 1. napi érték hiányzik, akkor az első dózishoz legközelebb eső, és azt megelőző, nem hiányzó érték (beleértve a szűrési vizitet is) lesz a kiindulási érték.
 - megjegyzés: A mennyiségi meghatározási határ alatti (below limit of quantification, BLQ) értékek a számításokban az alsó mennyiségi határ (lower limit of quantification, LLOQ) (4,9 pg/ml) felére vannak beállítva. A hiányzó adatokhoz többszörös imputációt használnak.
 - megjegyzés: Az ITT-elemzés ANCOVA-moddellen alapul, természetes log-transzformált adatokkal. A modell magában foglalja a megfelelő kiindulási érték kovariánsait, azaz a log-értéket, a betegség kiindulási időtartamát a tünetek megjelenése óta, valamint a riluzol vagy az edaravon alkalmazását.
 - megjegyzés: Az alsó táblázat a megfigyelhető, nem hiányzó adatokkal rendelkező résztvevők számát mutatja be az egyes vizitek során.

Szív-elektrofiziológia

A 101-es vizsgálat C-részében a 100 mg toferszent kapó csoport (n = 41) EKG-görbéi és -értékei hasonlóak voltak a placebocsoportéhoz (n = 34). Az EKG-görbékben tapasztalt eltérések előfordulási gyakorisága magasabb volt a toferszen-csoportban, mint a placebocsoportban: a toferszen-csoportban 8 résztvevő (11,3%) mutatott a Fridericia-képlet (QTcF) szerint számított, 30–60 ezredmásodpercnél nagyobb maximális megnyúlást a kiindulási értékhez képest, szemben a placebocsoport 2 résztvevőjével (5,6%). Ennek az egyensúlyhiánynak a klinikai jelentősége nem ismert. A toferszen-csoport és placebocsoport egyik résztvevője sem mutatott 60 ezredmásodpercnél nagyobb QTcF-megnyúlást a kiindulási értékhez képest, és egyetlen résztvevő sem mutatott 480 ezredmásodpercnél nagyobb, a kezelés elkezdése után mért maximális QTcF-megnyúlást.

Immunogenitás

Gyógyszerellenes antitesteket nagyon gyakran azonosítottak. A gyógyszerellenes antitestek hatásosságra vagy biztonságosságra gyakorolt hatására vonatkozóan nincsenek bizonyítékok, az adatok azonban még korlátozottak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A toferszen hatásosságát egy 28 hetes, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban (101-es vizsgálat, C-rész) értékelték olyan 23–78 éves résztvevők körében, akiknél ALS-nek tulajdonítható gyengeség és központi laboratórium által megerősített SOD1-mutáció állt fenn. Száznegyven (108) résztvevőt randomizáltak 2:1 arányban 24 hétig tartó, 100 mg toferszennel vagy placebóval történő kezelésre (3 telítő dózis, majd 5 fenntartó dózis). Negyvenkét (42) egyedi SOD1-mutációt értékelték ki, amelyek közül a leggyakoribbak a p.Ile114Thr (n = 20), a p.Ala5Val (n = 17), a p.Gly94Cys (n = 6) és a p.His47Arg (n = 5) voltak. A riluzol és/vagy az edaravon egyidejű alkalmazása megengedett volt azoknál a résztvevőknél, akiket a vizsgálat megkezdése előtt legalább 30, illetve 60 napig állandó dózissal kezeltek.

A teljes beválasztás szerinti (ITT) populáció kiindulási betegségjellemzői általánosságban hasonlóak voltak a toferszennel kezelt (n = 72) és placebóval kezelt (n = 36) résztvevőknél. Az átdolgozott ALS funkcionális értékelő skála (ALS Functional Rating Scale – Revised [ALSFRS-R]) kiindulási összpontszáma 36,9 (szórás [SD]: 5,9) volt a toferszen-csoportban és 37,3 (szórás [SD]: 5,81) a placebocsoportban. A toferszen-csoportban a tünetek megjelenése óta eltelt medián idő rövidebb volt (11,4 hónap; tartomány: 1,7–145,7), mint a placebocsoportban (14,6 hónap; tartomány: 2,4–103,2), a medián kiindulási NfL-plazmaszint (78,5 pg/ml; tartomány: 5–329) pedig magasabb volt, mint a placebocsoportban (64,6 pg/ml; tartomány: 8–370).

Az elsődleges hatásossági végpont az ALSFRS-R összpontszámának a kiindulási értékről a 28. hétre történő változása volt. Az eredmények számszerűen a toferszenre nézve voltak kedvezőek, de statisztikailag nem voltak szignifikánsak (ITT populáció: toferszen-placebo korrigált átlagos különbség [95%-os CI]: 1,4 [–1,3; 4,1]). A 28 hét alatt számszerűen nagyobb különbségeket figyeltek meg a toferszen és a placebo között azoknál a betegeknek, akiknél a kiindulási NfL-értékek magasabbak voltak a medián-értéknél (átlagos különbség [95% os CI]: 3,9 [–1,0; 8,9]), összehasonlítva azokkal a betegekkel, akiknél a kiindulási NfL-értékek alacsonyabbak voltak a medián-értéknél (0,6 [–1,3; 4,2]). A másodlagos klinikai eredmények szintén nem voltak statisztikailag szignifikánsak.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a toferszen vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől ALS-ben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni. Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az intrathecalis injekcióban beadott, egyszeri vagy ismételt adagolású toferszen farmakokinetikai jellemzőit SOD1-mutációval rendelkező, felnőtt, ALS-ben szenvedő résztvevők plazmájában és cerebrospinalis folyadékában, valamint elhunyt klinikai vizsgálati résztvevők (n = 3) boncolása során vett szövetmintákon vizsgálták.

Felszívódás

A maximális mélyponti liquorkoncentráció a harmadik dózishoz alakult ki, ami a telítő időszak utolsó dózisa volt. A telítő fázist követő havi adagolás mellett alig vagy egyáltalán nem volt akkumuláció; az akkumulációs arány kevesebb mint 2-szeresnek tűnik. A toferszen a cerebrospinalis folyadékból gyorsan átjut a szisztémás keringésbe, intrathecalis (IT) beadást követően a maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges medián idő (t_{max}) 2–6 óra között változott. A havonként

alkalmazott fenntartó adagolást követően a plazmaexpozíciós értékekben ($C_{\max}$ és AUC) nem volt akkumuláció.

Eloszlás

Az intrathecalisan beadott toferszen nagymértékben eloszlott a központi idegrendszerben, terápiás szintet érve el a gerincvelő célszöveteiben. A 100 mg-os dózis alkalmazásakor (101-es vizsgálat C-részének adatai) a medián plazma AUC-érték $13\,973,1 \text{ ng/ml} \times \text{óra}$ volt az első dózis beadása után; a maximális plazmakoncentráció ($C_{\max}$) mediánja pedig $824,3 \text{ ng/ml}$ volt, amely a beadás után 4-6 órával alakult ki. A plazma eloszlási térfogat becsült medián értéke $50,9 \text{ l}$ (variációs együttható: 119%) volt a 101-es és 102-es vizsgálatban, és $40,67 \text{ l}$ (variációs együttható: 130%) a 100 mg-os dózist kapó csoportban. A farmakokinetikai (PK) elemzés azt mutatja, hogy az intrathecalisan beadott toferszen nagymértékben eloszlik a központi idegrendszer szöveteiben, és a liquorból gyorsan átjut a szisztémás keringésbe.

Plazmafehérje-kötődés

A toferszen nagymértékben ($\geq 98\%$ -ban) kötődik a humán plazmafehérjékhez klinikailag releváns vagy annál magasabb plazmakoncentrációk ($0,1$ és 3 mikrogramm/ml) mellett, ami korlátozza a glomerulusfiltrációt, és csökkenti a hatóanyag vizelettel történő kiválasztását. A plazmafehérje-kötődésért való versengés miatt kialakuló gyógyszerkölsönhatások valószínűsége nagyon alacsony.

Biotranszformáció

A toferszen exonukleázok ($3'$ - és $5'$) által közvetített hidrolízisen keresztül metabolizálódik, és nem szubsztátja, illetve nem inhibitora vagy induktora a CYP450 enzimeknek.

Elimináció

Az elimináció elsődleges útja előreláthatóan a változatlan toferszen és metabolitjai vizelettel történő kiválasztása. Bár a humán központi idegrendszer szöveteiben a felezési idő nem mérhető, az átlagos terminális eliminációs felezési időt *Cynomolgus* majmok központi idegrendszeri szövetmintáin mérték, amely 31–40 napnak bizonyult. A becsült plazma clearance medián értéke $8,32 \text{ l/óra}$ (variációs együttható: 60,6%) volt a 101-es és 102-es vizsgálatban, és $5,73 \text{ l/óra}$ (variációs együttható: 60%) a 100 mg-os dózis alkalmazásakor.

Linearitás/nonlinearitás

A liquorban az intrathecalisan alkalmazott toferszen farmakokinetikája a dózisarányosnál kisebb mértékben növekszik a 20–100 mg dózistartományban.

A plazmában az intrathecalisan alkalmazott toferszen farmakokinetikája a dózisarányosnál nagyobb mértékben növekszik a 20–100 mg dózistartományban.

Immunogenitás

A gyógyszerellenes antitestek jelenléte 28,0%-kal csökkentette a plazma clearance-t.

Jellemzők különleges betegcsoportoknál

Idősek

A klinikai vizsgálatok során toferszennel kezelt 166 beteg közül összesen 22 beteg volt 65 éves vagy annál idősebb, köztük 2 beteg volt 75 éves vagy annál idősebb. Ezeknél a betegeknél összességében nem figyeltek meg eltéréseket a klinikai farmakokinetikai paraméterekben, de az adatok korlátozottak.

Vesekárosodás

A toferszen farmakokinetikáját vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Májkárosodás

A toferszen farmakokinetikáját májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Karcinogenitás

A toferszennel nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

Mutagenitás

A toferszen nem mutatott mutagenitást a nem klinikai genotoxicitási vizsgálatok alapján (*in vitro* bakteriális mutációs teszt [Ames-teszt], *in vitro* kromoszóma-rendellenesség vizsgálat és *in vivo* egér mikronucleus vizsgálat).

Reprodukcióra kifejtett toxicitás

A reprodukciós toxikológiai vizsgálatokat a toferszen szubkután adagolásával végezték, egereknél és nyulaknál. Egy egerekkel végzett termékenységi és embryo-foetalis fejlődési vizsgálatban a 30 mg/ttkg-os (100 mg toferszen-dózisnak megfelelő humán expozíció [AUC] több mint 50-szerese), nagy dózisu csoportba tartozó hím egereknél minimális vagy enyhe mértékű herecsatorna-degeneráció, spermatid retenció, hámsejt-apoptosis, fokozott sejttörmelék-előfordulás a herékben, és mellékhere-hypospermia fordult elő. Ugyanakkor, a toferszen alkalmazásával összefüggő, a párzásra és a termékenységre, vagy a spermaparaméterekre gyakorolt káros hatás nem volt megfigyelhető. Nőstény egereknél nem fordult elő toferszennel összefüggő mortalitás vagy korai ellés, és nem volt hatása a párzásra vagy a termékenységre. Egereknél és nyulaknál (a maximális ajánlott humán dózis több mint 40-szeresénél) nem figyeltek meg az embryo-foetalis fejlődésre kifejtett, toferszennel összefüggő káros hatásokat. Egy egerekkel végzett perinatalis/postnatalis reprodukciós vizsgálatban a legnagyobb vizsgált dózis (30 mg/ttkg) alkalmazásakor nem észleltek az F0-nőstényekre vagy az F1-utódok növekedésére és fejlődésére gyakorolt káros hatást. A toferszent minden toferszennel kezelt egér tejmintáiban kimutatták. Egereknél és nyulaknál a toferszen farmakológiailag nem aktív, ami korlátozza ezeknek a vizsgálatoknak az érvényességét, mivel az SOD1 down-regulációjával kapcsolatos káros hatások nem értékelhetők.

Azokban a 13 hetes és 39 hetes, olyan főemlősökkel végzett toxikológiai vizsgálatokban, amelyek esetében a toferszen farmakológiailag aktív, sem a hímek, sem a nőstények reprodukciós szövetmintáinak mikroszkópos értékelése nem mutatott a reprodukciós szövetekre gyakorolt hatást.

Toxicitás

Egy (9 hónapos) ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatban az intrathecalisan alkalmazott toferszent a felnőtt *Cynomolgus* majmok általában jól tolerálták. A kivétel egy nőstény volt a nagy dózisu csoportban (35 mg-os dózis, amely embernél 350 mg dózisnak felel meg intrathecalis injekciónként), amelynél az intrathecalis beadást követően a következő jellemzők mutatkoztak: izomgörcs, fej/nyaki dorsalflexio és a hát ívesen hátrafeszített (opisthotonus-szerű) tartása. Az elektroencefalogram (EEG) alapján görcsroham nem állt fenn. Az ismételt adagolású krónikus dózistoxicitási vizsgálatokban a megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszint (no observed adverse effect level, NOAEL) 150 mg/ttkg volt egereknél történő szubkután alkalmazás esetén, a 9 hónapos, főemlősökkel végzett vizsgálat során pedig 12 mg volt intrathecalis alkalmazás esetén. A főemlősnél – mint a legérzékenyebb fajnál – alkalmazott 12 mg-os dózisnak megfelelő humán dózis (*human equivalent dose*, HED) 120 mg (a majom-ember közötti liquortérfogat-átszámítás alapján). A humán intrathecalis dózisokhoz képest a majmoknál alkalmazott intrathecalis dózisok biztonságossági határértékei (1,2-szeres) a humán dózisnak megfelelően átszámított dózison alapulnak, figyelembe véve a cerebrospinalis folyadék térfogatkülönbségét (körülbelül 10-szeres az ember és a majmok között), ezért a 120 mg-os humán dózisnak megfelelő dózisszinteknél nem észleltek toxicitást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

dinátrium-foszfát
kálium-klorid
kalcium-klorid-dihidrát
magnézium-klorid-hexahidrát
nátrium-klorid
nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

42 hónap

Átmeneti tárolásra vonatkozó előírások

A Qalsody injekciós üveg az eredeti dobozban, szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on), legfeljebb 14 napig tárolható.

A Qalsody bontatlan injekciós üveg kivehető a hűtőszekrényből, és szükség esetén visszatehető oda. A bontatlan injekciós üveg az eredeti dobozból kivéve, naponta legfeljebb 6 órán át, szobahőmérsékleten, legfeljebb 6 napig tárolható.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2 °C–8 °C).

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A készítmény bontatlan injekciós üvegének átmeneti tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

20 ml-es, átlátszó, I-es típusú injekciós üveg klórbutil gumidugóval, alumínium záróelemmel és lepattintható műanyag kupakkal lezárva.

A Qalsody 1 db injekciós üveget tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A toferszen előkészítésekor és intrathecalis beadásakor aszeptikus technikát kell alkalmazni. Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Útmutató az injekciós üveg előkészítéséhez:

- A hűtött injekciós üveget beadás előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre (25 °C) felmelegedni, külső hőforrás alkalmazása nélkül.
- Az injekciós üveget nem szabad felrázni.

- A Qalsody nem tartalmaz tartósítószer. A fecskendőbe való felszívást követően az oldatot azonnal (a hűtőszekrényből való kivételtől számított 4 órán belül) szobahőmérsékleten kell beadni; ellenkező esetben meg kell semmisíteni.
- Az injekciós üvegből való eltávolítás előtt az oldatot szabad szemmel meg kell vizsgálni. Az oldatnak látható részecskéktől mentesnek kell lennie. Csak tiszta és színtelen vagy halványsárga oldatot szabad beadni. Ellenkező esetben az injekciós üveget nem szabad felhasználni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1783/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024. május 29.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK
KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Különleges és korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Az SOD1-ALS kezelésében alkalmazott toferszen hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának további vizsgálata érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a folyamatban lévő, hosszú távú, kiterjesztéses vizsgálat (233AS102 számú vizsgálat) végső eredményeit.	2025. szeptember 30.
Annak további vizsgálata érdekében, hogy a toferszen-kezelés megkezdése tünetmentes SOD1-ALS-ben szenvedő betegeknél késleltetheti-e vagy akár megakadályozhatja-e a klinikailag megnyilvánuló ALS (CMALS) kialakulását, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a klinikailag tünetmentes betegekkel végzett, 3. fázisú vizsgálat (233AS303 számú vizsgálat [ATLAS]) végső eredményeit.	2028. december 31.
A variáns-specifikus túlélés további jellemzése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a betegség időtartamát (túlélés) leíró, integrált elemzés végső eredményeit SOD1-variánstípusonként a toferszennel kezelt betegeknél (101. és 102. vizsgálat; betegségegyesztetek alapján), összehasonlítva a toferszennel nem kezelt betegekkel (betegségegyesztetek, a betegség természetes lefolyását leíró adatok/irodalmi adatok alapján).	2027. június 30.
Az SOD1-ALS-ben szenvedő betegek kezelésében alkalmazott toferszen hosszú távú biztonságosságának további értékelése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának, az elfogadott protokollnak megfelelően, el kell végeznie és be kell nyújtania a regiszter-alapú, 233AS401 számú, megfigyeléses vizsgálat eredményeit.	Évente (évente történő újraértékeléssel)
Az SOD1-ALS-ben szenvedő betegek kezelésében alkalmazott toferszen biztonságosságának és hatásosságának megfelelő monitorozása érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának évente be kell nyújtania minden, a toferszen alkalmazásának biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó új információt	Évente (évente történő újraértékeléssel)

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Qalsody 100 mg oldatos injekció
toferszen

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg toferszent tartalmaz 15 ml-es injekciós üvegenként (6,7 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Dinátrium-foszfát, kálium-klorid, kalcium-klorid-dihidrát, magnézium-klorid-hexahidrát, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Intrathecalis alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1783/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Qalsody 100 mg oldatos injekció
toferszen
intrathecalis alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg/15 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Qalsody 100 mg oldatos injekció toferszen

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Qalsody és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók mielőtt beadják Önnek a Qalsody-t
3. Hogyan adják be Önnek a Qalsody-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Qalsody-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Qalsody és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Qalsody hatóanyaga a toferszen, amely az úgynevezett *antiszensz oligonukleotidok* gyógyszercsoportjába tartozik.

Ezt a gyógyszert felnőtteknél az *amiotrófiás laterálszklerózis* (röviden ALS) – amely az akaratlagosan mozgatható izmok mozgatásáért felelős idegsejtek pusztulásával járó betegség – egy olyan típusának kezelésére alkalmazzák, amelyet az úgynevezett SOD1-gén megváltozása (mutációja) okoz.

Az SOD1-gén mutációi által okozott ALS a mozgató idegsejtek betegségeinek egy ritka fajtája, amely az agyban és a gerincvelőben lévő idegsejtekre van hatással. Az SOD1-gén mutációi az SOD1 nevű fehérje mérgező hatású formájának felhalmozódását okozzák. Ez az izmoknak küldött utasításokért felelős mozgató idegsejtek pusztulását okozza, ami az izmok gyengeségéhez és sorvadásához vezet, beleértve a légzéshez és a nyeléshez használt izmokat is.

A Qalsody a SOD1-fehérje felhalmozódásának csökkentésével fejti ki hatását. Ez segít megelőzni a mozgató idegsejtek pusztulását, és lassíthatja az izomerő elvesztését.

2. Tudnivalók mielőtt beadják Önnek a Qalsody-t

A Qalsody nem alkalmazható

- ha **allergiás a toferszenre** vagy a gyógyszer (a 6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha ez vonatkozik Önre, a kezelés megkezdése előtt **beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Qalsody úgynevezett lumbálpunkciós eljárással (lásd 3. pont) történő beadása után fennáll a mellékhatások kialakulásának kockázata. Ezek közé tartozhat a fejfájás, a hátfájás és a fertőzés.

Néhány beteg esetében beszámoltak arról, hogy a Qalsody beadását követően a gerincvelő gyulladása (*mielitisz*), vagy az ideggyökök irritációja vagy sérülése (*radikulitisz*) alakult ki. Önnek ismernie kell ezeknek a betegségeknek a tüneteit, amíg ezt a gyógyszert alkalmazzák Önnél. Lásd a *Súlyos mellékhatások* című részt a betegájékoztató 4. pontjában.

Néhány esetben a Qalsody-val kezelt betegeknél a látóideg duzzanatáról (*papillaödéma*) és/vagy az agy körüli nyomásnövekedésről (fokozott koponyaűri nyomás) számoltak be. Lásd a *Súlyos mellékhatások* című részt a betegájékoztató 4. pontjában.

A kezelést megelőző vizsgálatok

Előfordulhat, hogy a kezelés megkezdése előtt **vizeletvizsgálatot** (a veseműködés ellenőrzésére) és **vérvizsgálatot** (a megfelelő véralvadás ellenőrzésére) végeznek Önnél. Erre azért van szükség, mert a Qalsody-val azonos csoportba tartozó más gyógyszerek hatással lehetnek a vesére és a véralvadáshoz elősegítő vérsajtekre. Ezekre a vizsgálatokra nem feltétlenül van szükség minden alkalommal, amikor Ön Qalsody-t kap.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem adható 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek és serdülőknek. A gyógyszer alkalmazását 18 évesnél fiatalabb betegeknél nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Qalsody

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt beadják Önnél ezt a gyógyszert.

Terhesség

A Qalsody alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Kezelőorvosa segíteni fog Önnél eldönteni, hogy folytassa-e a szoptatást vagy kezdje el a Qalsody-kezelést. Kezelőorvosa figyelembe fogja venni a szoptatás előnyét a gyermeke, valamint a kezelés előnyét az Ön szempontjából.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer befolyásolhatja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépeket, ha a Qalsody-kezelés alatt változást észlel a látásában.

A Qalsody nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 52 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 15 milliliterenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 3%-ának felnőtteknél.

A Qalsody káliumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz 15 milliliteres adagonként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

3. Hogyan adják be Önnek a Qalsody-t?

A toferszen ajánlott adagja 100 mg. Az első három adagot 14 naponként fogják beadni a kezelés 1., 15. és 29. napján. A Qalsody-t ezután 28 naponta fogják beadni.

Ezt a gyógyszert a gerincvelőt körülvevő folyadékba adott (intratekális) injekció formájában adják be a hát alsó részébe, gerinccsapolással (lumbálpunkciós eljárással). Ez úgy történik, hogy egy tűt szúrnak a gerincvelő körüli térbe. Az eljárást a gerinccsapolásban jártas orvos fogja elvégezni.

Mennyi ideig kell alkalmazni a Qalsody-t?

Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy mennyi ideig kell a Qalsody-t kapnia. Ne hagyja abba a Qalsody-kezelést anélkül, hogy ezt megbeszélné kezelőorvosával.

Ha kihagy egy Qalsody-injekciót

Ha kihagy egy Qalsody-adagot, beszéljen kezelőorvosával, hogy azt a lehető leghamarabb beadhassák Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A lumbálpunkcióval összefüggő mellékhatások a Qalsody beadása közben, vagy azt követően is jelentkezhetnek. A mellékhatások közé tartozhat a fejfájás, a hátfájás és a fertőzés.

Súlyos mellékhatások

A Qalsody-val kezelt betegeknél észlelt legsúlyosabb mellékhatások a gerincvelő-gyulladás (*mielitisz*) vagy az ideggyökök irritációja és sérülése (*radikulitisz*) voltak. A gyakori tünetek között a következők szerepelhetnek:

- gyengeség;
- zsibbadás;
- rendellenes érzékelés (bizsergés);
- fájdalom.

A szemet az aggyal összekötő ideg duzzanatáról (*papillaödéma*), és az agy körüli nyomásnövekedésről (fokozott koponyaűri nyomás) is beszámoltak. A papillaödéma a megnövekedett koponyaűri nyomás következménye lehet. A gyakori tünetek a következők lehetnek:

- homályos látás;
- kettős látás;
- látásvesztés;
- fejfájás.

Beszámoltak az agyat és a gerincvelőt körülvevő hártya gyulladásáról (*aszéptikus vagy kémiai reakció okozta agyhártyagyulladás*). Ezt nem fertőzés okozza. A gyakori tünetek a következők lehetnek:

- fejfájás;
- láz;
- tarkókörtöttség;
- hányinger;
- hányás.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fent felsorolt tünetek közül bármelyik jelentkezik Önnek.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- fájdalom (hátfájás, fájdalom a karokban vagy lábakban);
- fáradtságérzés;
- izomfájdalom és ízületi fájdalom;
- láz;
- emelkedett fehérjeszint és/vagy fehérvérsejtszám az agyat és a gerincvelőt körülvevő folyadékban.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- izommerevség;
- idegfájdalom, beleértve az égő, szúró, bizsergő érzést.

Mondja el kezelőorvosának, ha ezeket a tüneteket vagy bármilyen új, olyan tünetet észlel, ami aggasztja Önt.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa **kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert**. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Qalsody-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha részecskéket észlel az oldatban, vagy ha az injekciós üvegben lévő folyadék nem átlátszó és színtelen.

Hűtőszekrényben tárolandó (2 °C–8 °C). Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

A Qalsody injekciós üveg az eredeti dobozban, szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on), legfeljebb 14 napig tárolható.

A Qalsody bontatlan injekciós üvege kivehető a hűtőszekrényből és szükség esetén visszatehető oda. A bontatlan injekciós üveg az eredeti dobozból kivéve naponta legfeljebb 6 órán át, szobahőmérsékleten, legfeljebb 6 napig tárolható.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Qalsody?

- A készítmény hatóanyaga a toferszen.
- 100 mg toferszent tartalmaz 15 ml-es injekciós üvegenként.
- 6,7 mg toferszent tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők: dinátrium-foszfát, kálium-klorid, kalcium-klorid-dihidrát, magnézium-klorid-hexahidrát, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, injekcióhoz való víz.

Milyen a Qalsody külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Qalsody tiszta, színtelen vagy halványsárga oldatos injekció.

A Qalsody 1 db injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA

Tél/Tel: +32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB

Tel: + 370 5 259 6176

България

ТП БЪЛГАРИЯ

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

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 351 51 00

France

Biogen France SAS

Tél: + 33 (0)1 41 37 95 95

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda.

Tel: + 351 21 318 8450

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

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

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni. Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.