

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Qalsody 100 mg инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон с 15 ml съдържа 100 mg тоферсен (tofersen).
Всеки ml съдържа 6,7 mg тоферсен.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон с 15 ml съдържа 52 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър и безцветен до слабо жълт разтвор с pH от 6,7 до 7,7.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Qalsody е показан за лечение на възрастни с амиотрофична латерална склероза (АЛС), асоциирана с мутация в гена за супероксид дисмутаза 1 (superoxide dismutase 1, SOD1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с тоферсен трябва да се започва само от лекар с опит от лечението на АЛС.

Qalsody трябва да се прилага от или под указанията на медицински специалисти с опит от извършване на лумбални пункции.

Дозировка

Препоръчителната доза е 100 mg тоферсен на лечение.

Лечението с тоферсен трябва да се започне с 3 натоварващи дози, приложени на 14-дневни интервали.

След това трябва да се прилага поддържаща доза веднъж на всеки 28 дни.

Пропуснати или забавени дози

Ако втората натоварваща доза бъде забавена или пропусната, тоферсен трябва да се приложи веднага, щом е възможно, а третата натоварваща доза трябва да се приложи 14 дни по-късно.

Ако третата натоварваща доза бъде забавена или пропусната, тоферсен трябва да се приложи веднага, щом е възможно, а първата поддържаща доза трябва да се приложи 28 дни по-късно.

Ако поддържаща доза бъде забавена или пропусната, тоферсен трябва да се приложи веднага, щом е възможно. Последващите поддържащи дози трябва да се прилагат на всеки 28 дни от последната доза.

Продължителност на лечението

Необходимостта от продължаване на терапията трябва да бъде преразглеждана редовно и обмисляна в конкретен порядък в зависимост от клиничната картина на пациента и отговора към терапията.

Специални популации

Старческа възраст

Опитът от употребата на тоферсен при хора в старческа възраст е ограничен. При наличните клинични данни обаче се очаква ефикасността и безопасността на тоферсен да бъдат подобни на тези при други проучени възрастови групи.

Липсват данни, че са необходими специални съображения във връзка с дозата, при употреба на тоферсен при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Тоферсен не е проучен при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Тоферсен не е проучен при пациенти с чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Qalsody при педиатрични пациенти под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Qalsody е за интратекално приложение посредством лумбална пункция.

- Препоръчително е да се осигури достъп за интратекално приложение преди сваляне на пластмасовата капачка от флакона и изтегляне на дозата тоферсен.
- Точно преди приложението пластмасовата капачка трябва да се свали от флакона и на спринцовката да се постави игла за неспинална анестезия за изтегляне на тоферсен от флакона. Иглата на спринцовката се вкарва във флакона през центъра на обкатката, за да се изтегли от флакона необходимата доза 15 ml (еквивалентна на 100 mg).
 - Qalsody не трябва да се разрежда.
 - Не са необходими външни филтри, включително бактериални или филтри за фини частици.
- Препоръчително е преди приложението на тоферсен да се изтегли приблизително 10 ml от гръбначномозъчната течност (ГМТ) с игла за лумбална пункция.
- Тоферсен се прилага като интратекална болус инжекция в продължение на 1 до 3 минути, като се използва игла за лумбална пункция.

Указание за процедурата за приготвяне:

- Ако е показано при клиничното състояние на пациента, може да се помисли за седиране.

- Ако е показано при клиничното състояние на пациента, може да се помисли за образни методи за насочване при интратекалното приложение на тоферсен.
- Преди сваляне на капачката на флакона върху алуминиевата обкатка трябва да се потвърди, че пациентът е готов. Ако флаконът не е отворен, може да бъде върнат в хладилника. За цялото допустимо време вижте точка 6.4.
- Преди и след интратекалната инжекция пациентите трябва да бъдат оценени за наличието на потенциални състояния, свързани с лумбалната пункция, за да се избегнат сериозни усложнения, възникнали в резултат на интервенцията.

След инжекцията се препоръчват стандартни грижи за периода след лумбална пункция.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Процедура за лумбална пункция

Съществува риск от възникване на нежелани реакции като част от процедурата за лумбална пункция (напр. главоболие, болки в гърба, синдром след лумбална пункция, инфекция).

Миелит и/или радикулит

При пациенти, лекувани с тоферсен, се съобщават сериозни случаи на миелит и радикулит. Ако се развият симптоми, отговарящи на тези нежелани реакции, трябва да се направи диагностична оценка и да се започне стандартно лечение.

Повишено вътречерепно налягане и/или папилоедем

При пациенти, лекувани с тоферсен, се съобщават сериозни случаи на повишено вътречерепно налягане и/или папилоедем. Ако се развият симптоми, отговарят на тези нежелани реакции, трябва да се направи диагностична оценка и да се започне стандартно лечение.

Тромбоцитопения и отклонения в коагулацията

След подкожно или интравенозно приложение на антисенс олигонуклеиди се наблюдава тромбоцитопения и отклонения в коагулацията, включително остра тежка тромбоцитопения. Ако е клинично показано, преди приложение на тоферсен се препоръчват лабораторни изследвания на тромбоцитите и коагулацията.

Бъбречна токсичност

След подкожно или интравенозно приложение на антисенс олигонуклеиди се наблюдава бъбречна токсичност. Ако е клинично показано, се препоръчва изследване за белтък в урината (за предпочитане с проба от първа сутрешна урина). При трайно повишен белтък в урината трябва да се помисли за допълнителна оценка.

Помощни вещества

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 52 mg натрий във всеки 15 ml, които са еквивалентни на 3% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием от 2 g натрий за възрастен.

Калий

Този лекарствен продукт съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на доза 15 ml, т.е. практически не съдържа калий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Едновременното приложение на тоферсен с други интратекални лекарствени продукти не е оценено и безопасността на тези комбинации е неизвестна.

Тоферсен не е индуктор или инхибитор на CYP450-медиран оксидативен метаболизъм, ето защо не следва да интерферира с други лекарствени продукти, които си взаимодействат с тези метаболитни пътища.

4.6 Фертилитет, бременност и лактация

Бременност

Липсват данни от употребата на тоферсен при бременни жени. Проучванията при животни, при които тоферсен не е фармакологично активен, не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Тоферсен не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Липсват данни от употребата на тоферсен по време на кърмене при хора. Наличните фармакодинамични данни при животни показват екскреция на тоферсен в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с тоферсен, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни относно потенциалните ефекти за фертилитета при хора. Проучванията за токсичност при животни показват, че тоферсен няма да има вредни ефекти върху мъжкия или женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тоферсен повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациенти, които получат нарушение на зрението на фона на тоферсен, трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасността

Сериозните нежелани реакции при участници, лекувани с тоферсен, са миелит (4,1%), повишение на вътречерепното налягане и/или папилоедем (2,7%), радикулит (1,4%) и асептичен менингит (1,4%). Най-честите нежелани реакции, съобщавани при участниците, лекувани с тоферсен, които са получили 100 mg (n=147), са болка (68,7%), артралгия (36,7%), умора (30,6%), повишен брой на бели кръвни клетки в ГМТ (27,9%), повишени белтъци в ГМТ (26,5%), миалгия (22,4%) и пирексия (20,4%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас и честота, като е използвана следната условност: Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции при участници, лекувани с Qalsody, в Проучване 101 и Проучване 102

Системо-органен клас (СОК)	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на нервната система	Повишен брой на белите кръвни клетки в ГМТ*	Много чести
	Повишени белтъци в ГМТ	Много чести
	Папилоедем [‡]	Чести
	Невралгия	Чести
	Асептичен менингит ^{††}	Чести
	Радикулит [†]	Чести
	Миелит [§]	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Много чести
	Миалгия	Много чести
	Мускулно-скелетна скованост	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка ^{‡‡}	Много чести
	Умора	Много чести
	Пирексия	Много чести

* Повишени бели кръвни клетки в ГМТ включва предпочитаните термини повишен брой на белите кръвни клетки в ГМТ и плеоцитоза.

† Радикулит включва предпочитаните термини радикулопатия и лумбална радикулопатия.

‡ Папилоедем включва предпочитаните термини папилоедем и повишено вътречерепно налягане. Вижте дискусията в „Описание на избрани нежелани реакции“ (НР).

§ Миелит включва предпочитаните термини миелит, трансверзален миелит и невросаркоидоза. Вижте дискусията в „Описание на избрани нежелани реакции“.

†† Асептичен менингит включва предпочитаните термини „химичен“ менингит и асептичен менингит. Вижте дискусията в „Описание на избрани нежелани реакции“.

‡‡ Болка включва предпочитаните термини болка, болка в гърба и болка в крайник.

Описание на избрани нежелани реакции

Процедура за лумбална пункция

Наблюдавани са нежелани реакции, асоциирани с прилагането на тоферсен посредством лумбална пункция. Нежеланите реакции, които обикновено се асоциират с лумбална пункция, са главоболие, болка в гърба, синдром след лумбална пункция, инфекция. Честотата и тежестта на тези събития са в съответствие със събитията, които се очаква да възникнат при лумбалната пункция.

Миелит и/или радикулит

В клиничните проучвания 6 участници, получаващи тоферсен 100 mg, съобщават сериозни събития на миелит (4,1%). Броят на дозите тоферсен, получени преди началото на миелита, варира от 5 до 58 дози. Четирима участници са симптоматични и 2 участници са асимптоматични. Всички 6 участници са имали абнормни находки от ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), свързани със събитието. Двама участници спират лечението и събитието отшумява. При останалите 4 участници събитието не довежда до спиране на лечението (вж. точка 4.4).

Двама участници, получаващи тоферсен 100 mg, съобщават сериозни реакции на радикулит (1,4%). Броят на получените дози тоферсен преди появата на радикулит варира от 1 до 24 дози. И двете реакции са били симптоматични. Един участник има абнормни ЯМР находки, свързани със събитието, а един участник има нормален ЯМР. Никой участник не спира лечението и реакциите отшумяват с последствия за единия и без последствия за втория участник (вж. точка 4.4).

Повишено вътречерепно налягане и/или папилоедем

Четирима участници, получаващи тоферсен 100 mg, съобщават сериозни реакции на повишено вътречерепно налягане и/или папилоедем (2,7%). Броят на дозите тоферсен, получени преди появата на повишено вътречерепно налягане и/или папилоедем, варира от 7 до 18 дози. Всички 4 реакции от събитията на повишено вътречерепно налягане и/или папилоедем са симптоматични. Четирима участници имат ЯМР без находки, свързани със събитието. Една реакция най-накрая довежда до постоянно спиране на тоферсен, една реакция довежда до прекъсване на лечението с тоферсен. Всички реакции са лечими със стандартно лечение (вж. точка 4.4).

Асептичен или „химичен“ менингит

Двама участници, получаващи тоферсен 100 mg, съобщават сериозни реакции на асептичен или „химичен“ менингит (1,4%). Броят на дозите тоферсен, получени преди появата на асептичен или „химичен“ менингит, варира от 5 до 7 дози. И двете реакции на асептичен или „химичен“ менингит са симптоматични. На един участник е направен ЯМР без находки, свързани със събитието. Един участник спира тоферсен, а другият участник – не го спира.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В клиничните проучвания не се съобщават случаи на предозиране, асоциирани с тоферсен.

В случай на предозиране трябва да се окаже поддържащи медицински грижи, включително консултация с медицински специалист, и внимателно да се наблюдава клиничният статус на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за нервната система {група}, АТС код: **N07XX22**

SOD1-АЛС е първично автозомно-доминантно заболяване, засягащо приблизително 2% от популацията с АЛС. Мутациите в гена SOD1 водят до натрупване на токсична форма на протеина SOD1. Идентифицирани са над 200 уникални мутации на SOD1, асоциирани с АЛС, с медиана на продължителност на заболяването приблизително 2,3 години.

Механизъм на действие

Човешкият ген SOD1 кодира широко разпространен димерен ензим, мед/цинк супероксид дисмутаза (Cu/ZnSOD или SOD1), който катализира трансмутацията на супероксид (O_2^-) в кислород (O_2) и водороден пероксид (H_2O_2). При пациенти със SOD1-АЛС мутациите на гена

SOD1 водят до натрупване на токсична форма на протеина SOD1, което води до аксонално увреждане и невродегенеративни заболявания.

Тоферсен е антисенс олигонуклеотид (antisense oligonucleotide, ASO), който е комплементарен към дял от 3' нетранслирания участък (untranslated region, 3'UTR) на мРНК при човешкия SOD1 и се свързва към мРНК чрез базови двойки на Watson-Crick (хибридизация). Тази хибридизация на тоферсен към сходна мРНК води до РНaza-Н-медирано разграждане на мРНК за SOD1, което намалява количеството на синтеза на протеин SOD1.

Фармакодинамични ефекти

Общ GMT SOD1 протеин

Общият GMT SOD1 е измерен в Проучвания 101 Част С (VALOR) и 102 като индиректна мярка за прицелното повлияване.

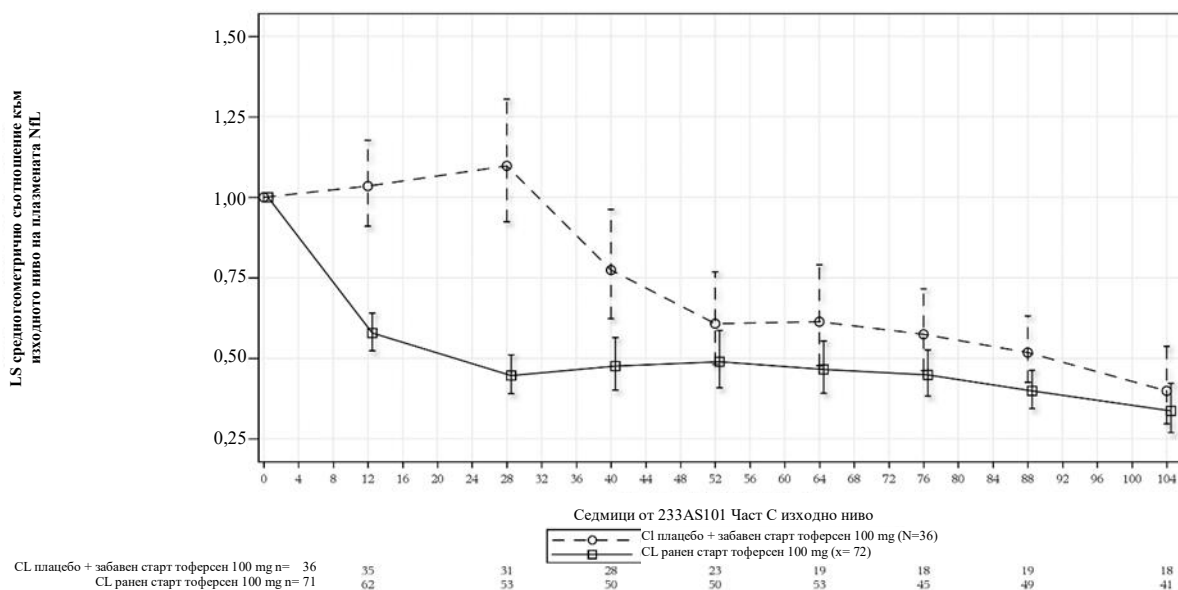
На Седмица 28 в Проучване 101 Част С е наблюдавано намаление на общия GMT SOD1 протеин с 35% (средногеометрично съотношение към изходното ниво) в групата, лекувана с тоферсен, спрямо 2% понижение от изходното ниво при съответните участници на плацебо в популацията ИТТ (разлика в средногеометричните съотношения за тоферсен към плацебо: 34% (95% ДИ: 23%; 43%) . Общият GMT SOD1 се понижава до приблизително Ден 56, след което пониженията остават стабилни във времето.

Биомаркер за плазмена лека верига от неврофиламенти (neurofilament light chain, NfL)

Плазмените неврофиламенти с лека верига (neurofilament light chain, NfL) са измерени в Проучвания 101 Част С (VALOR) и 102 като маркер за аксонално увреждане и невродегенерация.

На Седмица 28 в Проучване 101 Част С средната стойност на плазмените NfL намалява с 55% (средногеометрично съотношение към изходно ниво) при лекуваните с тоферсен участници (ИТТ) в сравнение с 12% повишение при плацебо (разлика в стойността на средногеометричните съотношения за тоферсен спрямо плацебо: 60% (95% ДИ: 51%; 67%);. Плазмените нива на NfL намаляват приблизително до Ден 113, след което пониженията остават стабилни във времето. Пониженията при NfL в GMT съответстват на тези, наблюдаваните в плазмата.

Фигура 1: Проучване 101 Част С и Проучване 102: коригирано съотношение на средногеометрични стойности на плазмени NfL спрямо изходни стойности по седмици от проучването за популацията ITT



Съкращения: NfL = лека верига на неврофиламента; ANCOVA = ковариатен анализ; MI = множествена импутация; LS = най-малки квадрати.

- Бележка 1: Изходното ниво се дефинира като стойността в ден 1 преди лекарството в клиничното проучване. Ако липсва стойност за ден 1, не-липсващата стойност (включително от визитата за скрининг) най-близка до и преди първата доза ще бъде използвана като стойността на изходното ниво.
- Бележка 2: Стойностите под границата на количествено определяне (below limit of quantitation, BLQ) са установени на половината от долната граница на количествено определяне (lower limit of quantitation, LLOQ, 4,9 pg/ml) в изчисленията. За липсващите данни се използва множествена импутация.
- Бележка 3: ITT анализът се базира на модел ANCOVA с естествени log-трансформирани данни. Моделът включва ковариати за съответстващата стойност на изходно ниво, т.е. log стойност, продължителност на заболяването на изходното ниво от появата на симптомите и употреба на рилузол или едаравон.
- Бележка 4: Таблицата по-долу представя броя на участниците с наблюдавани не-липсващи данни при всяка визита.

Сърдечна електрофизиология

ЕКГ измерванията и стойностите за групата на тоферсен 100 mg (n = 41) са подобни на групата на плацебо (n = 34) в Проучване 101 Част С. Честотата на отклоненията в ЕКГ измерванията е по-висока в групата на тоферсен в сравнение с групата на плацебо, като 8 участници (11,3%) показват максимално увеличение от изходното ниво във формулата Fridericia (QTcF) > 30 до 60 ms в групата на тоферсен в сравнение с 2 участници (5,6%) в групата на плацебо.

Клиничното значение на този дисбаланс не е известно. Нито един участник в групите на тоферсен или на плацебо не показва увеличение от изходното ниво на QTcF > 60 ms и нито един участник не показва максимум след изходното ниво на QTcF > 480 ms.

Имуногенност

Много често се откриват антитела срещу лекарства (anti-drug antibodies, ADA). Не са наблюдавани доказателства за влияние на ADA върху ефикасността или безопасността.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на тоферсен е оценена в едно 28-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (Проучване 101 Част С) при участници на възраст 23 до 78 години със слабост, отдавана на АЛС, и SOD1 мутация, потвърдена от централна лаборатория. Сто и осем (108) участници са рандомизирани 2:1 да получават лечение или с тоферсен 100 mg, или с плацебо за 24 седмици (3 натоварващи дози, последвани от 5 поддържащи дози). Оценени са четиридесет и две (42) уникални SOD1 мутации, като най-честите са p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) и p.His47Arg (n = 5). Съпътстващата употреба на рилузол и/или едаравон е позволена за участниците, които са били на стабилна доза за най-малко съответно 30 или 60 дни преди изходното ниво на проучването.

Характеристиките на заболяването на изходното ниво в общата популация intent to treat (ITT) популация са общо взето подобни при участниците, лекувани с тоферсен (n=72), и участниците, лекувани с плацебо (n=36), с общ скор на изходното ниво по Функционалната рейтингова скала за АЛС - ревизирана (ALS Functional Rating Scale-Revised, ALSFRS-R) 36,9 (SD: 5,9) в групата на тоферсен и 37,3 (SD: 5,81) в групата на плацебо. Групата на тоферсен има по-кратка медиана на времето от появата на симптоми (11,4 месеца; диапазон: 1,7; 145,7) в сравнение с групата на плацебо (14,6 месеца; диапазон: 2,4; 103,2) и по-висока медиана на изходните нива на плазмени NfL (78,5 pg/ml; диапазон 5 до 329) в сравнение с групата на плацебо (64,6 pg/ml; диапазон: 8 до 370).

Първичната крайна точка за ефикасност е промяната от изходното ниво до Седмица 28 в общия скор по ALSFRS-R. Резултатите в цифрово изражение са в полза на тоферсен, но не са статистически значими (ITT популация: коригирана средна разлика тоферсен-плацебо [95% ДИ]: 1,4 [-1,3; 4,1]). Наблюдавани са числено по-големи разлики между тоферсен и плацебо за 28 седмици при пациенти с изходни стойности на NfL над медианата [средна разлика (95% ДИ) 3,9, (-1,0;8,9)] в сравнение с пациенти с изходни стойности на NfL под медианата [0,6, (-1,3, 4,2)]. Вторичните клинични резултати също не са достигнали статистическа значимост.

За да се позволи дългосрочно проследяване, участниците, завършили Проучване 101 Част С, имат възможност да се включат в открито продължение (Проучване 102), в което всички участници получават 100 mg тоферсен. Общо 95 (88%) участници, n = 63 в групата с ранно начало (група ES (early-start), рандомизирани на тоферсен в Проучване 101 Част С), и n = 32 в групата на плацебо/със забавено начало (група DS (delayed-start), рандомизирани на плацебо в Проучване 101 Част С), се включват в Проучване 102. Към момента на окончателния интегриран анализ 33,3% (12/36) от участниците в групата на плацебо/със забавено начало и 47,2% (34/72) от участниците в групата с ранно начало са завършили Проучване 102, като медианата на възможността за проследяване и в двете проучвания е 4,9 години (диапазон: 3,6 до 5,4 години). По-ранното започване на лечение с тоферсен (група ES) се асоциира с тенденции за намаляване на спада по ALSFRS-R, процента от предвидения SVC и HHD мегаскора в сравнение с плацебо/със забавено начало на лечение с тоферсен (група DS), въпреки че разликите не са статистически значими.

По-ранното започване на лечение с тоферсен (група ES) се асоциира с очевидно намаляване на риска от смърт или постоянна вентилация (HR [95% CI]: 0,64 [0,28; 1,46]) и риска от смърт (HR [95% CI]: 0,52 [0,20; 1,36]). Медианата на времето до събитието не може да бъде изчислена поради ограничения брой наблюдавани събития. Сред участниците в интегрирания анализ в Проучване 101 Част С и Проучване 102, които е по-вероятно да имат по-бърза прогресия на заболяването (въз основа на по-високи нива на плазмената NfL на изходното ниво), медианата на времето до смърт или постоянна вентилация в групата ES е 253,6 седмици в сравнение със 76,0 седмици в групата на плацебо/със забавено начало.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с тоферсен във всички подгрупи на педиатричната популация при АЛС (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация и тази КХП съответно ще се актуализира

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на тоферсен при единична и многократни дози, приложени посредством интратекалната инжекция, е характеризирана в плазмата и ГМТ на възрастни участници с АЛС с мутация SOD1 и в тъкан от аутопсия на починали участници в клиничното проучване (n=3).

Абсорбция

Максималната най-ниска концентрация в ГМТ се получава при третата доза, която е последната доза от натоварващия период. Има малко до никакво натрупване при ежемесечно приложение след натоварващата фаза; коефициентът на кумулиране се оказва, че е по-малко от 2 пъти. Тоферсен бързо се трансферира от ГМТ в системното кръвообращение с медиана на времето до максимална плазмена концентрация (T_{max}) в диапазона от 2 до 6 часа след интратекално (ИТ) приложение. Няма кумулиране при измерванията на плазмената експозиция (C_{max} и AUC) след приложение на ежемесечната поддържаща доза.

Разпределение

Тоферсен, приложен интратекално, се разпределя екстензивно в цялата ЦНС, като терапевтични нива се постигат в таргетните тъкани на гръбначния мозък. Медианата на плазмената AUC при 100 mg (данни от Проучване 101 Част C) след първата доза е 13973,1 ng/ml*h; медианата на максималната плазмена концентрация (C_{max}) е 824,3 ng/ml, което се получава 4 до 6 часа след дозата. Медианата на плазмения обем на разпределение е изчислена на 48,7 L (124%CV) в проучване 101 и 102 и е 43,0 L (123% CV) в групата на доза 100 mg. Фармакокинетичният (ФК) анализ показва, че интратекално приложеният тоферсен е широко разпространен в тъканите на централната нервна система (ЦНС) и бързо преминава от ГМТ в системната циркулация.

Свързване с плазмените протеини

Тоферсен се свързва във висока степен с протеините в човешката плазма ($\geq 98\%$ свързаност) в клинично значими или по-високи плазмени концентрации (0,1 и 3 $\mu\text{g/ml}$), което ограничава гломерулната филтрация и намалява уринарната екскреция на активното вещество. Вероятността за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ поради конкурентно свързване с плазмените протеини е много малка.

Биотрансформация

Тоферсен се метаболизира посредством екзонуклеаза (3'- и 5')-медирана хидролиза и не е субстрат на или инхибитор или индуктор на ензимите CYP450.

Елиминиране

Основният път на елиминиране се очаква да бъде посредством уринарна екскреция на непроменения тоферсен и неговите метаболити. Въпреки че тъканният полуживот в ЦНС не може да бъде измерен при хората, средният терминален полуживот на елиминиране е измерен в тъканите на ЦНС на дългоопашати макаци и е установено, че е от 31 до 40 дни. Установено е,

че медианата на плазмения клирънс на участниците в проучване 101 и 102 е 8,20 l/час (47,3%CV) и 6,02 l/час (48,2%CV) при доза 100 mg.

Линейност/нелинейност

В ГМТ, фармакокинетиката на тоферсен, интратекално приложен, се увеличава по-малко от пропорционалното на дозата за доза, варираща от 20 mg до 100 mg.

В плазмата, фармакокинетиката на тоферсен, интратекално приложен, се увеличава повече от пропорционалното на дозата за доза, варираща от 20 mg до 100 mg.

Имуногенност

Наличието на антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, (ADA) се оказва, че понижава плазмения клирънс с 37,9%.

Характеристики в специфични популации пациенти

Старческа възраст

От 166-те пациенти, които получават тоферсен в клинични проучванията, общо 22 пациенти са на възраст 65 и повече години, включително 2 пациенти на 75 и повече години. Не се наблюдават като цяло разлики в клиничната ФК между тези пациенти, но данните са ограничени.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на тоферсен при пациенти с бъбречно увреждане не е проучена.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на тоферсен при пациенти с чернодробно увреждане не е проучена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенеза

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с тоферсен.

Мутагенеза

Тоферсен не демонстрира данни за мутагенност на базата на неклинични проучвания за генотоксичност (*in vitro* Ames тест за бактериална мутагенност, *in vitro* тест за хромозомни аберации и *in vivo* микронуклеарен тест при мишки).

Репродуктивна токсичност

Репродуктивни токсикологични проучвания са проведени с използване на подкожно приложение на тоферсен при мишки и зайци. В проучване на фертилитета и ембрио-феталното развитие на мишки, мъжките мишки в групата на висока доза 30 mg/kg (> 50 пъти експозицията [AUC] при хора след 100 mg тоферсен) имат минимална до лека дегенерация на семенните каналчета, дилатация на семенните каналчета, задържане на сперматиди, апоптоза на епителни клетки, повишени клетъчни остатъци в тестисите и хипоспермия в епидидимиса. Няма обаче свързани с тоферсен нежелани ефекти върху чифтосването и фертилитета или параметрите на спермата. При женските мишки няма свързана с тоферсен смъртност или преждевременно раждане, както няма ефекти върху чифтосването или фертилитета. Не са наблюдавани свързани с тоферсен нежелани ефекти върху ембрио-феталното развитие при мишки и зайци (при експозиции над 40 пъти експозицията при хора при MRHD). В едно перинатално/постнатално репродуктивно проучване при мишки няма нежелани ефекти върху F0 женските или върху растежа и развитието на малките F1 при най-високата оценявана доза (30 mg/kg). Тоферсен е открит в проби от мише мляко от всички животни, на които е приложен тоферсен. Тоферсен не е фармакологично активен при мишки и зайци, което ограничава валидността на тези проучвания, тъй като вредните ефекти, свързани с понижаването на SOD1, не могат да бъдат оценени в тях.

Микроскопската оценка на репродуктивни тъкани от мъжки и женски животни в 13 седмични и 39 седмични токсикологични проучвания при нечовекоподобни примати (non-human primate (NHP), при които тоферсен е фармакологично активен, не показва ефекти върху репродуктивните тъкани.

Токсикология

В токсикологично проучване с многократно прилагане (9 месеца) интратекалното приложение на тоферсен на възрастни дългоопашати макаци се понася като цяло добре. Изключението е женска в групата на висока доза (35 mg; еквивалентно на 350 mg на ИТ инжекция при хората), чието поведение се описва като мускулни крампи, дорзифлексия на главата/шията и подобно на опистотонус извиване на гърба след ИТ приложение. Електроенцефалограма (ЕЕГ) показва отсъствие на гърч. Нивата без наблюдавани нежелани реакции (no observed adverse effect levels, NOAEL) в хроничните токсикологични проучвания с многократно прилагане са 150 mg/kg подкожно приложение при мишки и 12 mg интратекално приложение при 9-месечния нечовекоподобен примат. Използвайки нечовекоподобния примат като най-чувствителния вид, доза 12 mg преобразува в човешка еквивалентна доза (human equivalent dose HED) 120 mg (на базата на съпоставяне на обема на ГМТ маймуни към хора). Границата на безопасност (1,2 пъти) за ИТ дози при маймуни към ИТ дози при хората се базира на преобразуваната HED, като се отчита обемната разлика в ГМТ (приблизително 10-кратно между хора и маймуни). Следователно, не се наблюдават ефекти на токсичност при дозови нива, еквивалентни на 120 mg при хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат
Калиев хлорид
Калциев хлорид дихидрат
Магнезиев хлорид хексахидрат
Натриев хлорид
Натриев дихидроген фосфат дихидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

60 месеца

Условия за временно съхранение

Флаконът Qalsody в оригиналната му картонена опаковка може да се съхранява до 14 дни на стайна температура (да се съхранява под 30°C).

Неотворените флакони Qalsody може да се извадят и да се върнат обратно в хладилника, ако е необходимо. Неотворените флакони може да се извадят от оригиналната картонена опаковка за не повече от 6 часа на ден на стайна температура за максимум 6 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на временно съхранение на неотворени флакони на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

20 ml флакон от прозрачно тип I стъкло с хлорбутилова гумена запушалка и алуминиева обкатката с отчупващо се пластмасово капаче.

Qalsody е наличен в опаковка с 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При приготвяне и интратекално приложение на тоферсен трябва да се спазва асептична техника.

Само за еднократно приложение.

Указания за приготвяне на флакона:

- Преди приложение охладеният в хладилник флакон трябва да се остави да се затопли на стайна температура (25°C) без външен източник на топлина.
- Флаконът не трябва да се разклаща.
- Qalsody не съдържа консерванти. След като се изтегли в спринцовката, разтворът трябва да се приложи веднага (в рамките на 4 часа след изваждане от хладилника) на стайна температура; в противен случай трябва да се изхвърли.
- Разтворът трябва да се провери визуално преди изтегляне на разтвора от флакона. Разтворът трябва да е практически без видими частици. Трябва да се прилага само бистър и безцветен до бледожълт разтвор. Ако не, флаконът не трябва да се използва.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1783/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 29 май 2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА
МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ
ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
За по-нататъшно проучване дали употребата на тоферсен при пациенти с предсимптомна SOD1 ALS може да забави или дори да предотврати появата на клинично проявена ALS (CMALS), ПРУ трябва да представи окончателните резултати от проучването фаза 3 при пациенти с клинично предсимптомна SOD1-ALS (Проучване ATLAS 233AS303).	до 31 Декември 2028
За по-нататъшно характеризиране на преживяемостта, специфична за варианта, ПРУ ще предостави окончателните резултати от описателните интегрирани анализи на продължителността на заболяването (преживяемостта) по SOD1 вариантен тип при лекувани с тоферсен (Проучвания 101/102; регистри на заболявания) спрямо пациенти, нелекувани с тоферсен (регистра на заболяванията, набор от данни за естествения ход на заболяването/литература).	до 30 Юни 2027
За по-нататъшна оценка на дългосрочната безопасност на тоферсен при пациенти със SOD1-ALS, ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от наблюдателно проучване 233AS401, базирано на регистър, съгласно одобрения протокол.	Ежегодно (с годишна преоценка)
За да се осигури адекватно наблюдение на безопасността и ефикасността на тоферсен при лечението на пациенти със SOD1-ALS, ПРУ трябва да предоставя годишни актуализации на всяка нова информация относно безопасността и ефикасността на тоферсен.	Ежегодно (с годишна преоценка)

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Qalsody 100 mg инжекционен разтвор
тоферсен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон с 15 ml съдържа 100 mg тоферсен (6,7 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев фосфат, калиев хлорид, калциев хлорид дихидрат, магнезиев хлорид хексахидрат, натриев хлорид, натриев дихидроген фосфат дихидрат, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Инtrateкално приложение.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1783/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Qalsody 100 mg инжекционен разтвор
тоферсен
интратекално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg/15 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента
Qalsody 100 mg инжекционен разтвор
тоферсен (tofersen)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Qalsody и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Qalsody
3. Как се прилага Qalsody
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Qalsody
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Qalsody и за какво се използва

Qalsody съдържа активното вещество тоферсен, което принадлежи към група лекарства, познати като *антисенс олигонуклеиди*.

Това лекарство се използва при възрастни за лечение на вид *амиотрофична латерална склероза* (АЛС), причинена от мутации (промени) в ген SOD1.

АЛС, причинена от мутации в гена *SOD1*, е рядък вид заболяване на моторните (двигателни) неврони, което засяга нервните клетки в главния и гръбначния мозък. Мутации в гена SOD1 причиняват натрупване на токсична форма на белтъка SOD1. Това води до разрушаване на моторни неврони (нервните клетки, отговорни за изпращане на инструкции към мускула), причиняващо слабост и загуба на маса в мускулите, включително онези, които се използват за дишане и преглъщане.

Qalsody действа, като намалява натрупването на протеина SOD1. Това помага за предотвратяване на разрушаването на моторните неврони и може да забави загубата на силата на мускулите.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Qalsody

Qalsody не трябва да се прилага

- ако сте **алергични към тоферсен** или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра преди започване на лечението, ако това се отнася до Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Съществува риск от поява на нежелани реакции след прилагане на Qalsody чрез процедура на лумбална пункция (вижте точка 3). Това може да включва главоболие, болки в гърба и инфекция.

Има малък брой съобщения за пациенти, които развиват възпаление на гръбначния мозък (*миелит*) или дразнене или увреждане на нервните окончания (*радикулит*) след приложение на Qalsody. Вие трябва да познавате симптомите на това, докато сте на лечение с това лекарство. Вижте „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4 от тази листовка.

Има малък брой съобщения за пациенти, които развиват оток на оптичния нерв в окото (*папилоедем*) и/или повишение на налягането около мозъка (повишено вътречерепно налягане) при пациенти, лекувани с Qalsody. Вижте „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4 от тази листовка.

Изследвания преди лечението

Може да Ви се направи **изследване на урина** (за да се проверят бъбреците Ви) и **изследване на кръв** (за да се провери дали кръвта Ви се съсирва правилно), преди да започнете лечението. Това се прави, защото други лекарства в същата група като Qalsody могат да засегнат бъбреците и клетките в кръвта, които подпомагат съсирването. Тези изследвания може да са необходими всеки път, когато Ви се прилага Qalsody.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се прилага на деца и юноши под 18-годишна възраст. Употребата на това лекарство при пациенти под 18-годишна възраст не е проучена.

Други лекарства и Qalsody

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Бременност

Употребата на Qalsody не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали трябва да продължите да кърмите или да започнете лечение с Qalsody. Вашият лекар ще прецени възможните ползи от лечението за Вас в сравнение с ползите от кърменето за Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да повлияе Вашата способност за шофиране или работа с машини. Не шофирайте и не работете с машини, ако забележите промяна във Вашето зрение при употреба на Qalsody.

Qalsody съдържа натрий

Това лекарство съдържа 52 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки 15 ml. Това количество е еквивалентно на 3% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Qalsody съдържа калий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (39 mg) калий на доза 15 ml, т.е. практически не съдържа калий.

3. Как се прилага Qalsody

Препоръчителната доза е 100 mg тоферсен. Първите три дози ще бъдат приложени на 14-дневни интервали в ден 1, ден 15 и ден 29 от лечението. След това Qalsody ще се прилага на всеки 28 дни.

Това лекарство се прилага интратекално (в течността около гръбначния мозък) посредством инжекция в кръста чрез лумбална пункция. Това се извършва, като се постави игла в пространството около гръбначния мозък. Това ще бъде направено от лекар с опит в извършването на лумбални пункции.

Колко време се употребява Qalsody

Вашият лекар ще обсъди с Вас колко време е необходимо да получавате Qalsody. Не спирайте лечението с Qalsody, без да говорите с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали Qalsody инжекция

Ако сте пропуснали доза Qalsody, говорете с Вашия лекар, за да може тя да Ви бъде приложена веднага, щом е възможно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежелани реакции, свързани с лумбалната пункция, може да възникнат при или след приложението на Qalsody. Нежеланите реакции може да включват главоболие, болка в гърба и инфекция.

Сериозни нежелани реакции

Най-сериозните нежелани реакции, наблюдавани при пациенти, получаващи Qalsody, са възпаление на гръбначния мозък (*миелит*) или дразнене и увреждане на нервните окончания (*радикулит*). Честите симптоми може да включват:

- слабост
- изтръпване
- неестествени усещания („иглички“)
- болка.

Съобщава се също за отичане на нерва, който свързва очите с мозъка (*папилоедем*) и повишено налягане около мозъка (повишено вътречерепно налягане). Папилоедем може да бъде резултат от повишено вътречерепно налягане. Честите симптоми могат да включват:

- замъглено зрение
- двойно зрение
- загуба на зрение
- главоболие.

Съобщава се за възпаление на обвивката около мозъка и гръбначния мозък (*асептичен или „химиче“ н менингит*). Това не се причинява от инфекция. Честите симптоми може да включват:

- главоболие
- висока температура
- схващане на врата
- гадене
- повръщане

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако имате някои от гореизброените симптоми.

Други нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- болка (болка в гърба, болка в ръцете или краката)
- умора
- мускулна и ставна болка
- повишена температура
- повишение на белтъка и/или броя на белите кръвни клетки, намиращи се в течността около мозъка и гръбначния мозък.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- скованост на мускулите
- невропатна болка, включително усещания за парене, пробождање, „иглички“.

Кажете на Вашия лекар, ако забележите тези или някакви нови симптоми, които Ви притесняват.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия **лекар, фармацевт или медицинска сестра**. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Qalsody

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не използвайте това лекарство, ако забележите частици в разтвора или ако течността във флакона не е бистра и безцветна.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Флаконът Qalsody в оригиналната му картонена опаковка може да се съхранява до 14 дни на стайна температура (да се съхранява под 30°C).

Неотворените флакони Qalsody може да се извадят и да се върнат обратно в хладилника, ако е необходимо. Неотворените флакони могат да се извадят от оригиналната картонена опаковка за не повече от 6 часа на ден на стайна температура за максимум 6 дни.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Qalsody

- Активно вещество: тоферсен
- Всеки флакон с 15 ml съдържа 100 mg тоферсен.
- Всеки ml съдържа 6,7 mg тоферсен.
- Други съставки: динатриев фосфат, калиев хлорид, калциев хлорид дихидрат, магнезиев хлорид хексахидрат, натриев хлорид, натриев дихидроген фосфат дихидрат, вода за инжекции.

Как изглежда Qalsody и какво съдържа опаковката

Qalsody е бистър, безцветен до бледожълт инжекционен разтвор.
Всяка картонена опаковка Qalsody съдържа един флакон.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България
ЕВОФАРМА ЕООД
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

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

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

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

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.