

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Qalsody 100 mg injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas med 15 ml indeholder 100 mg tofersen.

Hver ml indeholder 6,7 mg tofersen.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas med 15 ml indeholder 52 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

Klar og farveløs til svagt gul opløsning med en pH på 6,7 til 7,7.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Qalsody er indiceret til behandling af voksne med amyotrofisk lateral sklerose (ALS), forbundet med en mutation i superoxiddismutase 1 (SOD1)-genet.

4.2 Dosering og administration

Behandling med tofersen må kun påbegyndes af en læge med erfaring i behandlingen af ALS.

Qalsody skal administreres af eller under vejledning af sundhedspersoner med erfaring i at udføre lumbalpunkturer.

Dosering

Den anbefalede dosis er 100 mg tofersen pr. behandling.

Behandling med tofersen skal påbegyndes med 3 støddoser administreret med 14 dages mellemrum.

En vedligeholdelsesdosis skal derefter administreres én gang hver 28. dag.

Glemte eller forsinkede doser

Hvis den anden støddosis forsinkes eller glemmes, skal tofersen administreres så hurtigt som muligt, og den tredje støddosis skal administreres 14 dage senere.

Hvis den tredje støddosis forsinkes eller glemmes, skal tofersen administreres så hurtigt som muligt, og den første vedligeholdelsesdosis skal administreres 28 dage senere.

Hvis en vedligeholdelsesdosis forsinkes eller glemmes, skal tofersen administreres så hurtigt som muligt. Efterfølgende vedligeholdelsesdoser skal administreres hver 28. dag fra den sidste dosis.

Behandlingsvarighed

Behovet for at fortsætte behandlingen skal gennemgås regelmæssigt og overvejes for den enkelte person, afhængigt af patientens kliniske præsentation og respons på behandlingen.

Særlige populationer

Ældre

Der er begrænset erfaring med brug af tofersen til ældre. Ud fra de tilgængelige kliniske data forventes tofersens virkning og sikkerhed imidlertid at svare til virkningen og sikkerheden hos andre undersøgte aldersgrupper.

Der er ingen evidens for særlige dosisovervejelser baseret på alder, når tofersen administreres.

Nedsat nyrefunktion

Tofersen er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Tofersen er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Qalsodys sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Qalsody er til intratekal anvendelse ved lumbalpunktur.

- Det anbefales at sikre intratekal adgang, før plasticlåget tages af hætteglasset, og tofersen-dosen trækkes op.
- Lige før administration skal plasticlåget tages af hætteglasset, og en ikke-spinal anæstetikanyle sættes på sprøjten med det formål at trække tofersen op af hætteglasset. Sprøjtens kanyle stikkes ned i hætteglasset gennem midten af forseglingen for at trække den påkrævede dosis på 15 ml (svarende til 100 mg) op af hætteglasset.
 - Qalsody må ikke fortyndes.
 - Eksterne filtre, herunder bakterie- eller partikelfiltre, er ikke påkrævet.
- Det anbefales, at ca. 10 ml cerebrospinalvæske (CSF) udtages med en lumbalpunkturkanyle før administration af tofersen.
- Tofersen administreres som en intratekal bolusinjektion ved brug af en lumbalpunkturkanyle i løbet af 1 til 3 minutter.

Anvisninger i procedureforberedelse:

- Hvis patientens kliniske tilstand indikerer det, kan sedation overvejes.
- Hvis patientens kliniske tilstand indikerer det, kan billeddannelse til at guide intratekal administration af tofersen overvejes.
- Før låget på hætteglassets aluminiumsforsegling fjernes, skal det bekræftes, at patienten er klar. Et uåbnet hætteglas kan sættes tilbage i køleskabet. Se pkt. 6.3 for den tilladte samlede tid.
- Patienterne skal evalueres for tilstedeværelse af potentielle tilstande relateret til lumbalpunktur før og efter intratekal injektion for at undgå alvorlige proceduremæssige komplikationer.

Efter injektion anbefales standardbehandling efter lumbalpunktur.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Lumbalpunkturprocedure

Der er en risiko for forekomst af bivirkninger i forbindelse med lumbalpunkturproceduren (f.eks. hovedpine, rygsmerter, post-lumbalpunktursyndrom, infektion).

Myelitis og/eller radikulitis

Der er rapporteret alvorlige tilfælde af myelitis og radikulitis hos patienter behandlet med tofersen. Hvis der opstår symptomer, der stemmer overens med disse bivirkninger, skal diagnostisk evaluering og behandling påbegyndes i henhold til standardbehandling.

Forhøjet intrakranielt tryk og/eller papilødem

Der er rapporteret alvorlige tilfælde af forhøjet intrakranielt tryk og/eller papilødem hos patienter behandlet med tofersen. Hvis der opstår symptomer, der stemmer overens med disse bivirkninger, skal diagnostisk evaluering og behandling påbegyndes i henhold til standardbehandling.

Trombocytopeni og koagulationsabnormiteter

Trombocytopeni og koagulationsabnormiteter, herunder akut svær trombocytopeni, er blevet observeret efter administration af subkutan eller intravenøst administrerede antisense-oligonukleotider. Hvis det er klinisk indiceret, anbefales laboratorieprøver til måling af trombocytter og koagulation før administration af tofersen.

Nyretoksicitet

Der er observeret nyretoksicitet efter administration af subkutan og intravenøst administrerede antisense-oligonukleotider. Hvis det er klinisk indiceret, anbefales test for protein i urinen (helst ved brug af en første morgenurinprøve). Ved vedvarende forhøjet protein i urinen bør yderligere evaluering overvejes.

Hjælpestoffer

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 52 mg natrium pr. 15 ml, svarende til 3 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Kalium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. 15 ml dosis, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig administration af andre intratekale lægemidler og tofersen er ikke blevet evalueret, og sikkerheden af disse kombinationer er ukendt.

Tofersen er ikke en induktor eller hæmmer af CYP450-medieret oxidativ metabolisme. Det forventes derfor ikke at interferere med andre lægemidler, der interagerer med disse metaboliseringsveje.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af tofersen hos gravide kvinder. Studier i dyr, hos hvem tofersen ikke er farmakologisk aktivt, indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Tofersen frarådes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Der er ingen data fra anvendelse af tofersen under amning hos mennesker. De tilgængelige farmakodynamiske data fra dyrestudier viser, at tofersen udskilles i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med tofersen seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende den mulige virkning på fertiliteten hos mennesker. Toksicitetsstudier i dyr har indikeret, at tofersen ikke synes at have skadelige virkninger på fertiliteten hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tofersen påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, der udvikler synsforstyrrelser under behandling med tofersen, skal advares om at undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De alvorlige bivirkninger hos deltagere, der blev behandlet med tofersen, var myelitis (4,1 %), forhøjet intrakranielt tryk og/eller papilødem (2,7 %), radikulitis (1,4 %) og aseptisk meningitis (1,4 %). De hyppigste bivirkninger, der blev rapporteret hos deltagere behandlet med tofersen, der fik 100 mg (n = 147), var smerter (68,7 %), artralgi (36,7 %), træthed (30,6 %), forhøjet antal hvide blodlegemer i cerebrospinalvæsken (CSF) (27,9 %), forhøjet protein i CSF (26,5 %), myalgi (22,4 %) og pyreksi (20,4 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed ved brug af følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger hos deltagere behandlet med Qalsody i studie 101 og studie 102

Systemorganklasse (SOC)	Bivirkning	Hyppighed
Nervesystemet	Forhøjet antal hvide blodlegemer i CSF*	Meget almindelig
	Forhøjet protein i CSF	Meget almindelig
	Papilødem‡	Almindelig
	Neuralgi	Almindelig
	Aseptisk meningitis††	Almindelig
	Radikulitis†	Almindelig
	Myelitis§	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Meget almindelig
	Myalgi	Meget almindelig
	Stivhed i knogler, led eller muskler	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Smerter‡‡	Meget almindelig
	Træthed	Meget almindelig
	Pyreksi	Meget almindelig

* Forhøjet antal hvide blodlegemer i CSF omfatter foretrukken terminologi for forhøjet antal hvide blodlegemer i CSF og pleocytose.

† Radikulitis omfatter foretrukken terminologi for radikulopati og lumbal radikulopati.

‡ Papilødem omfatter foretrukken terminologi for papilødem og forhøjet intrakranielt tryk. Se informationen i Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

§ Myelitis omfatter foretrukken terminologi for myelitis, transversal myelitis og neurosarkoidose. Se informationen i Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

†† Aseptisk meningitis omfatter foretrukken terminologi for kemisk meningitis og aseptisk meningitis. Se informationen i Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

‡‡ Smerter omfatter foretrukken terminologi for smerter, rygsmerter og smerter i ekstremiteterne.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lumbalpunkturprocedure

Der er observeret bivirkninger i forbindelse med administrationen af tofersen ved lumbalpunktur. De bivirkninger, der sædvanligvis er forbundet med lumbalpunktur, er hovedpine, rygsmerter, post-lumbalpunktursyndrom, infektion. Hyppigheden og sværhedsgraden af disse bivirkninger var forenelige med forventede bivirkninger ved lumbalpunktur.

Myelitis og/eller radikulitis

I de kliniske studier rapporterede 6 deltagere, der fik tofersen 100 mg, alvorlige reaktioner med myelitis (4,1 %). Antallet af tofersen-doser, der blev modtaget, før der opstod myelitis, lå i intervallet fra 5 til 58 doser. 4 deltagere var symptomatiske, og 2 deltagere var asymptomatiske. Alle 6 deltagere havde unormale fund ved magnetisk resonans-scanning (MR-scanning), der var forbundet med hændelsen. 2 deltagere seponerede behandlingen, og hændelsen fortog sig. Hos de resterende 4 deltagere førte hændelsen ikke til seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

2 deltagere, der fik tofersen 100 mg, rapporterede alvorlige reaktioner med radikulitis (1,4 %). Antallet af tofersen-doser, der blev modtaget, før der opstod radikulitis, lå i intervallet fra 1 til 24 doser. Begge reaktioner var symptomatiske. 1 deltager havde unormale MR-scanningsfund, der var forbundet med hændelsen, og 1 deltager havde en normal MR-scanning. Ingen deltagere seponerede behandlingen, og reaktionerne fortog sig med eftervirkninger hos den ene deltager og uden eftervirkninger hos den anden deltager (se pkt. 4.4).

Forhøjet intrakranielt tryk og/eller papilødem

4 deltagere, der fik tofersen 100 mg, rapporterede alvorlige reaktioner med forhøjet intrakranielt tryk og/eller papilødem (2,7 %). Antallet af tofersen-doser, der blev modtaget, før der opstod forhøjet intrakranielt tryk og/eller papilødem, lå i intervallet fra 7 til 18 doser. Alle 4 reaktioner med forhøjet intrakranielt tryk og/eller papilødem var symptomatiske. 4 deltagere havde en MR-scanning uden fund, der var relevante for hændelsen. 1 reaktion førte i sidste ende til permanent seponering af

tofersen, 1 reaktion førte til afbrydelse af tofersen-behandlingen. Alle reaktionerne kunne håndteres med standardbehandling (se pkt. 4.4).

Aseptisk eller kemisk meningitis

2 deltagere, der fik tofersen 100 mg, rapporterede alvorlige reaktioner med aseptisk eller kemisk meningitis (1,4 %). Antallet af tofersen-doser, der blev modtaget, før der opstod aseptisk eller kemisk meningitis, lå i intervallet fra 5 til 7 doser. Begge reaktioner med aseptisk eller kemisk meningitis var symptomatiske. 1 deltager havde en MR-scanning uden fund, der var relevante for hændelsen. Den ene deltager seponerede tofersen, og den anden deltager gjorde ikke.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering forbundet med tofersen i kliniske studier.

I tilfælde af en overdosering skal der gives understøttende medicinsk behandling, herunder konsultation med en sundhedsperson og nøje observation af patientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler med virkning på centralnervesystemet, ATC-kode: **N07XX22**

SOD1-ALS er en primært autosomal dominant sygdom, der forekommer hos ca. 2 % af ALS-populationen. Mutationer i SOD1-genet fører til akkumulering af en toksisk form af SOD1-proteinet. Der er blevet identificeret over 200 unikke SOD1-mutationer forbundet med ALS med en median sygdomsvarighed på ca. 2,3 år.

Virkningsmekanisme

Det humane SOD1-gen koder for et talrigt dimerisk enzym, kobber/zink-superoxiddismutase (Cu/ZnSOD eller SOD1), som katalyserer transmutationen af superoxid (O_2^-) til oxygen (O_2) og brintoverilte (H_2O_2). Hos SOD1-ALS-patienter fører mutationer i SOD1-genet til akkumulering af en toksisk form for SOD1-protein, hvilket resulterer i skader på axoner og neurodegeneration.

Tofersen er et antisense-oligonukleotid (ASO), der er komplementært til en del af den ikke-translaterede 3'-region (3' *untranslated region*, 3'UTR) af mRNA'et for human SOD1 og binder til mRNA'et ved Watson-Crick baseparring (hybridisering). Denne hybridisering af tofersen til det komplementære mRNA medfører RNase-H-medieret degradering af mRNA'et for SOD1, hvilket reducerer mængden af SOD1-proteinsyntese.

Farmakodynamisk virkning

Total SOD1-protein i CSF

Totalt SOD1 i CSF blev målt i studie 101 del C (VALOR) og 102 som en indirekte måling af målengagement.

Ved uge 28 i studie 101 del C blev der observeret en reduktion i totalt SOD1-protein i CSF på 35 % (geometrisk gennemsnitsforhold til *baseline*) i den tofersen-behandlede gruppe *versus* et fald på 2 %

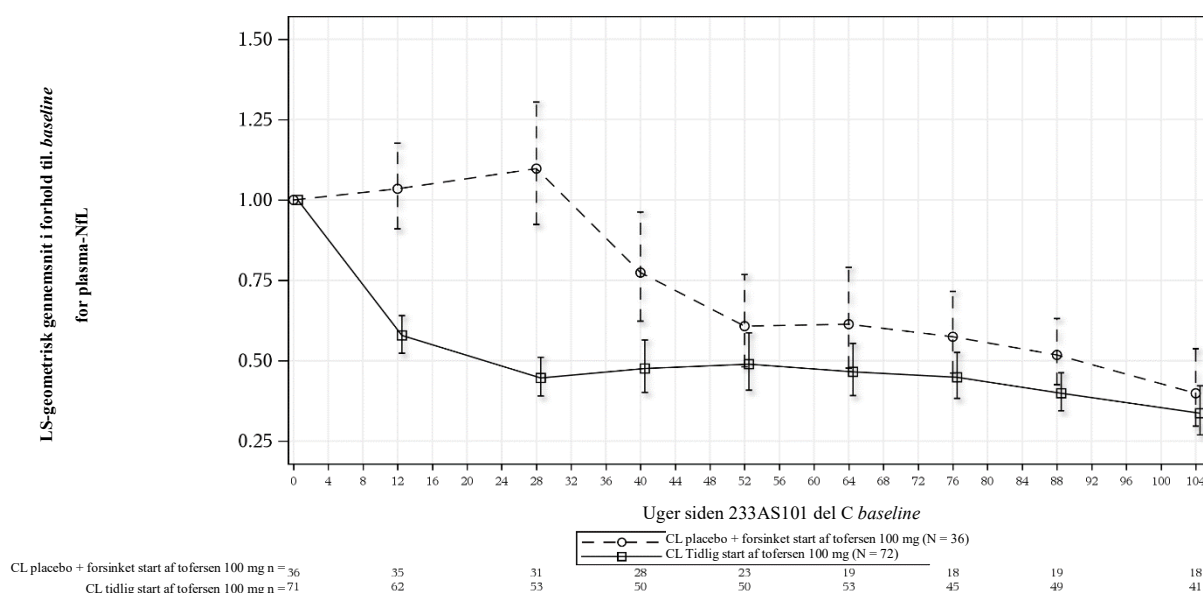
fra *baseline* hos de tilsvarende placebodeltagere i ITT-populationen (forskul i geometrisk gennemsnitsforhold mellem tofersen og placebo: 34 % (95 % CI: 23 %, 43 %)). Totalt SOD1 i CSF faldt indtil ca. dag 56, hvorefter reduktionerne blev opretholdt over tid.

Neurofilament let kæde (neurofilament light chain, NfL)-biomarkør i plasma

Neurofilament let kæde (NfL) i plasma blev målt i studie 101 del C (VALOR) og 102 som en markør for axonskade og neurodegeneration.

Ved uge 28 i studie 101 del C var gennemsnitlig plasma-NfL reduceret med 55 % (geometrisk gennemsnitsforhold til *baseline*) hos de tofersen-behandlede deltagere (ITT) sammenlignet med en stigning på 12 % med placebo (forskul i geometriske gennemsnitsforhold mellem tofersen og placebo: 60 % (95 % CI: 51 %, 67 %)). Plasma-NfL-niveauer faldt indtil ca. dag 113, hvorefter reduktionerne blev opretholdt over tid. Reduktionerne i CSF-NfL var konsistente sammenlignet med de observerede plasmaniveauer.

Figur 1: Studie 101 del C og studie 102: Plasma-NfL justeret geometrisk gennemsnitsforhold til *baseline*-værdier pr. studieuge for ITT-populationen



Forkortelser: NfL = neurofilament let kæde, ANCOVA = analyse af kovarians, MI = multipel imputation, LS = mindste kvadrat.

- Note 1: Baseline defineres som dag 1-værdi for det kliniske studielægemiddel. Hvis dag 1-værdien mangler, anvendes den ikke-manglende værdi (herunder screeningsbesøg) tættest på og før den første dosis som baseline-værdi.
- Note 2: Værdier under kvantificeringsgrænsen (below limit of quantitation, BLQ) er sat til halvdelen af den nedre kvantificeringsgrænse (LLOQ, 4,9 pg/ml) i beregningerne. Multipel imputation anvendes for manglende data.
- Note 3: ITT-analysen er baseret på ANCOVA-modellen med naturlig logaritmisk (log) transformeret data. Modellen inkluderer kovariater for den tilsvarende baseline-værdi, dvs. log-værdi, sygdomsvarighed ved baseline siden symptomdebut og brug af riluzol eller edaravon.
- Note 4: Tabellen nederst viser antallet af deltagere med observerede ikke-manglende data ved hvert besøg.

Hjerte-elektrofysiologi

EKG-målinger og værdierne for tofersen 100 mg-gruppen (n = 41) svarede til placebogruppen (n = 34) i studie 101 del C. Forekomsten af abnormiteter i EKG-målinger var højere i tofersen-gruppen sammenlignet med placebogruppen, hvor 8 deltagere (11,3 %) viste en maksimal stigning fra *baseline* i Fridericia-formlen (QTcF) > 30 til 60 ms i tofersen-gruppen sammenlignet med 2 deltagere (5,6 %) i placebogruppen. Den kliniske betydning af denne ubalance er ikke kendt. Ingen deltagere i tofersen- eller placebogruppen viste en stigning fra *baseline* i QTcF > 60 ms, og ingen deltagere viste maksimal *post-baseline* QTcF > 480 ms.

Immunogenicitet

Detektion af anti-lægemiddel-antistoffer (ADA'er) var meget almindelig. Der blev ikke observeret evidens for, at ADA'er påvirkede virkningen eller sikkerheden.

Klinisk virkning og sikkerhed

Tofersens virkning blev vurderet i et 28-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie (studie 101 del C) hos deltagere i alderen 23 til 78 år med svaghed, som tilskrives ALS, og en SOD1-mutation bekræftet af centrallaboratorie. 108 deltagere blev randomiseret i forholdet 2:1 til behandling med enten tofersen 100 mg eller placebo i 24 uger (3 støddoser efterfulgt af 5 vedligeholdelsesdoser). 42 unikke SOD1-mutationer blev evalueret, hvor de mest almindelige var p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) og p.His47Arg (n = 5). Samtidig brug af riluzol og/eller edaravon var tilladt for deltagere, som var på en stabil dosis i henholdsvis mindst 30 eller 60 dage før studiets *baseline*.

Sygdomskaraktetika ved *baseline* i den samlede *intent-to-treat* (ITT)-population var generelt tilsvarende hos de tofersen-behandlede deltagere (n = 72) og placebo-behandlede deltagere (n = 36), med en score for ALS funktionsvurderingsskala-revideret (*ALS Functional Rating Scale-Revised*, ALSFRS-R) ved *baseline* på i alt 36,9 (SD: 5,9) i tofersen-gruppen og 37,3 (SD: 5,81) i placebo-gruppen. Tofersen-gruppen havde en kortere mediantid fra symptomdebut (11,4 måneder; interval: 1,7; 145,7) sammenlignet med placebo-gruppen (14,6 måneder; interval: 2,4; 103,2) og et højere median plasma-NfL-niveau ved *baseline* (78,5 pg/ml; interval 5 til 329) sammenlignet med placebo-gruppen (64,6 pg/ml; interval: 8 til 370).

Det primære virkningsendepunkt var ændringen fra *baseline* til uge 28 i ALSFRS-R-totalscore. Resultaterne favoriserede tofersen numerisk, men var ikke statistisk signifikante (ITT-population: tofersen-placebo justeret gennemsnitsforskel [95 % CI]: 1,4 [-1,3; 4,1]). Der blev observeret numerisk større forskelle mellem tofersen og placebo over 28 uger hos patienter med *baseline*-NfL-værdier over medianen [gennemsnitsforskel (95 % CI) 3,9, (-1,0; 8,9)] sammenlignet med patienter med *baseline*-NfL-værdier under medianen [0,6, (-1,3; 4,2)]. Sekundære kliniske resultater opnåede heller ikke klinisk signifikans.

For at muliggøre langtidsopfølgning fik deltagere, der gennemførte studie 101 del C, mulighed for at indgå i en åben forlængelse (studie 102), hvor alle deltagere fik tofersen 100 mg. I alt 95 (88 %) deltagere blev inkluderet i studie 102, n = 63 i tidlig-start-gruppen (ES-gruppen: Deltagere, der var randomiseret til tofersen i studie 101 del C) og n = 32 placebo/forsinket-start-gruppen (DS-gruppen: Deltagere, der var randomiseret til placebo i studie 101 del C). På tidspunktet for den endelige integrerede analyse havde 33,3 % (12/36) af deltagerne i placebo/forsinket-start-gruppen og 47,2 % (34/72) af deltagerne i tidlig-start-gruppen gennemført studie 102 med en median mulighed for opfølgning på tværs af de to studier på 4,9 år (interval: 3,6 til 5,4 år). Tidligere initiering af tofersen (ES-gruppen) var forbundet med tendenser til reduktion i tilbagegang på ALSFRS-R, SVC procent-forventet og HHD-megascoré sammenlignet med placebo/forsinket initiering af tofersen (DS-gruppen), omend forskellene ikke var statistisk signifikante.

Tidligere initiering af tofersen (ES-gruppen) var forbundet med en tilsyneladende reduktion i risikoen for død eller permanent ventilering (HR [95 % CI]: 0,64 [0,28; 1,46]) og risiko for død (HR [95 % CI]: 0,52 [0,20; 1,36]). Median tid-til-hændelse kunne ikke estimeres på grund af det begrænsede antal observerede hændelser. Blandt deltagere i den integrerede analyse af studie 101 del C og studie 102, hos hvem sandsynligheden for hurtigere sygdomsprogression var større (baseret på højere plasma-NfL-niveauer ved *baseline*), var mediantiden til død eller permanent ventilering i ES-gruppen 253,6 uger sammenlignet med 76,0 uger i placebo/forsinket-start-gruppen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med tofersen i alle undergrupper af den pædiatriske population med ALS (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige vilkår”. Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Enkeltdosis- og flerdosis-farmakokinetikken for tofersen administreret via intratekal injektion blev karakteriseret i plasma og CSF hos voksne ALS-deltagere med en SOD1-mutation og i obduktionsvæv fra afdøde deltagere i kliniske studier (n = 3).

Absorption

Den absolutte CSF-dalkoncentration forekom ved den tredje dosis, hvilket var den sidste dosis i støddosisperioden. Der var ringe eller ingen akkumulering ved månedlig dosering efter støddosisfasen. Akkumuleringsforholdet ser ud til at være mindre end en fordobling. Tofersen overføres hurtigt fra CSF til det systemiske kredsløb med plasmaværdier for mediantid til maksimal koncentration (T_{max}), der varierede fra 2 til 6 timer efter intratekal (IT) administration. Der var ingen akkumulering i målinger af plasmaeksposering (C_{max} og AUC) efter månedlig vedligeholdelsesdosering.

Fordeling

Efter intratekal administration blev tofersen fordelt vidtstrakt i CNS og opnåede terapeutiske niveauer i målrygmarvsvævene. Den mediane plasma-AUC ved 100 mg (studie 101 del C-data) efter første dosis var 13.973,1 ng/ml*t, median maksimal plasmakoncentration (C_{max}) var 824,3 ng/ml, hvilket forekom 4-6 timer efter dosis. Den mediane plasmafordelingsvolumen blev estimeret til 48,7 l (124 % CV) i studie 101 og 102 og var 43,0 l (123 % CV) i dosisgruppen med 100 mg. En farmakokinetisk analyse viser, at intratekalt administreret tofersen fordeles i vid udstrækning i centralnervesystemets (CNS) væv og overføres hurtigt fra CSF til det systemiske kredsløb.

Plasmaproteinbinding

Tofersen har stærk bindingsaffinitet til humane plasmaproteiner (≥ 98 % bundet) ved klinisk relevante eller højere plasmakoncentrationer (0,1 og 3 µg/ml), hvilket begrænser glomerulær filtrering og reducerer udskillelsen af det aktive stof i urinen. Sandsynligheden for lægemiddelinteraktioner på grund af konkurrence om plasmaproteinbinding er meget lav.

Biotransformation

Tofersen metaboliseres ved exonuklease (3'- og 5')-medieret hydrolyse og er ikke substrat for, eller hæmmer eller induktor af CYP450-enzymet.

Elimination

Den primære eliminationsvej forventes at være ved udskillelse via urin af uændret tofersen og dets metabolitter. Da halveringstiden i CNS-væv ikke kan måles hos mennesker, blev den gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid målt i CNS-vævet fra cynomolgusaber og påvist at være 31 til 40 dage. Den mediane plasmaclearance hos deltagere i studie 101 og 102 blev estimeret til 8,20 l/time (47,3 % CV) og var 6,02 l/time (48,2 % CV) ved en dosis på 100 mg.

Linearitet/non-linearitet

I CSF stiger farmakokinetikken for intratekalt administreret tofersen mindre end dosisproportionalt for doser i intervallet fra 20 mg til 100 mg.

I plasma stiger farmakokinetikken for intratekalt administreret tofersen mere end dosisproportionalt for doser i intervallet fra 20 mg til 100 mg.

Immunogenicitet

Tilstedeværelsen af anti-lægemiddel-antistoffer (ADA'er) reducerer tilsyneladende plasmaclearance med 37,9 %.

Karakteristika hos særlige patientpopulationer

Ældre

Af de 166 patienter, der fik tofersen i kliniske studier, var i alt 22 patienter 65 år og ældre, herunder 2 patienter på 75 år og ældre. Der blev ikke observeret overordnede forskelle i klinisk farmakokinetik mellem disse patienter, men data er begrænset.

Nedsat nyrefunktion

Tofersens farmakokinetik hos patienter med nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt.

Nedsat leverfunktion

Tofersens farmakokinetik hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke undersøgt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogenese

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med tofersen.

Mutagenese

Tofersen viste ingen tegn på mutagenicitet baseret på non-kliniske genotoksicitetsstudier (*in vitro* Ames bakteriel mutagenicitet, *in vitro* kromosomafvigelse og *in vivo* musemikronukleus-analyser).

Reproduktionstoksicitet

Reproduktionstoksikologiske studier blev udført med subkutan administration af tofersen hos mus og kaniner. I et studie af fertilitet og embryo-føtal udvikling hos mus havde hanmus i højdosisgruppen med 30 mg/kg (> 50 gange den humane eksponering [AUC] efter 100 mg tofersen) minimal til let seminiferøs tubulær degeneration, seminiferøs tubulusdilatation, spermatidretention, apoptose af epitelceller, øget celledøds i testiklerne og hypospermi i bitestiklen. Der var imidlertid ingen tofersen-relaterede bivirkninger på parring og fertilitet eller sædparametre. Hos hunmus var der ingen tofersen-relateret dødelighed eller præmatur fødsel, og der var ingen indvirkning på parring eller fertilitet. Der blev ikke observeret tofersen-relaterede bivirkninger på den embryo-føtale udvikling hos mus og kaniner (ved eksponeringer på mere end 40 gange den humane eksponering ved den maksimale anbefalede humane dosis). I et perinatalt/postnatalt reproduktionsstudie med mus var der ingen bivirkninger hos F0-hunnerne eller på F1-afkommets vækst og udvikling ved den højeste evaluerede dosis (30 mg/kg). Tofersen blev detekteret i mælkeprøver fra mus hos alle tofersen-doserede dyr. Tofersen er ikke farmakologisk aktivt hos mus og kaniner, hvilket begrænser disse studiers validitet, da skadevirkninger, der er forbundet med nedregulering af SOD1, ikke kan evalueres deri.

Mikroskopisk evaluering af reproduktionsvæv fra både hanner og hunner i de 13-ugers og 39-ugers toksikologistudier hos ikke-humane primater (*non-human primate*, NHP), hos hvem tofersen er farmakologisk aktivt, afdækkede ingen virkning på reproduktionsvæv.

Toksikologi

I et toksikologistudie med gentagne doser (9 måneder) var intratekal administration af tofersen til voksne cynomolgusaber generelt veltolereret. Undtagelsen var en hun i højdosisgruppen (35 mg, svarende til 350 mg pr. intratekal injektion hos mennesker), der havde adfærd beskrevet som muskelkramper, dorsifleksion af hoved/hals og opisthotonos-lignende rygbuestilling efter intratekal dosering. Et elektroencefalogram (EEG) indikerede fravær af krampeanfald. Niveauerne, hvor ingen bivirkninger observeres (*no observed adverse effect levels*, NOAEL'er), i kroniske toksikologistudier

med gentagne doser var 150 mg/kg subkutan administration hos mus og 12 mg intratekal administration hos 9-måneders ikke-humane primater. Ved anvendelse af den ikke-humane primat som den mest følsomme art konverteres en dosis på 12 mg til en humanækvivalent dosis (HED) på 120 mg (baseret på CSF-volumenopskalering fra abe til menneske). Sikkerhedsmargenen (1,2 gange) for intratekale doser hos aber til intratekale doser hos mennesker er baseret på den konverterede HED under hensyntagen til volumenforskellen i CSF (ca. 10 gange mellem mennesker og aber). Der sås derfor ingen toksicitetsvirkninger ved dosisniveauer svarende til 120 mg hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Dinatriumphosphat
Kaliumchlorid
Calciumchloriddihydrat
Magnesiumchloridhexahydrat
Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

60 måneder

Midlertidige opbevaringsforhold

Hætteglasset med Qalsody i den originale æske kan opbevares i op til 14 dage ved stuetemperatur (opbevares under 30 °C).

Uåbnede hætteglas med Qalsody kan tages ud af køleskabet og om nødvendigt sættes tilbage i køleskabet. Uåbnede hætteglas kan tages ud af den originale æske i højst 6 timer om dagen ved stuetemperatur i højst 6 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Se pkt. 6.3 vedrørende midlertidige opbevaringsforhold for uåbnede hætteglas med lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

20 ml klart hætteglas af type I-glas med chlorbutyl-gummiprop og aluminiumsforsegling med flip-off-plasticlåg.

Qalsody fås i en pakning med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Der skal anvendes aseptisk teknik ved forberedelse og intratekal administration af tofersen. Kun til engangsbrug.

Instruktioner til forberedelse af hætteglas:

- Det nedkølede hætteglas skal opvarmes til stuetemperatur (25 °C) før administration uden ekstern varmekilde.
- Hætteglasset må ikke omrystes.
- Qalsody indeholder ingen konserveringsmidler. Når opløsningen er trukket ind i sprøjten, skal den administreres straks (inden for 4 timer efter opløsningen er taget ud af køleskabet) ved stuetemperatur. Ellers skal den kasseres.
- Opløsningen skal inspiceres visuelt, før opløsningen trækkes op af hætteglasset. Opløsningen skal i det væsentlige være fri for synlige partikler. Der må kun administreres en klar og farveløs til svagt gul opløsning. Hvis opløsningen ikke ser sådan ud, må hætteglasset ikke anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1783/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 29. maj 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8 i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at undersøge om initiering af tofersen til præsymptomatiske SOD1-ALS-patienter kan forsinke eller endda forhindre fremkomst af klinisk manifesteret ALS (CMALS), skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende de endelige resultater af fase 3-studiet hos patienter med klinisk præsymptomatisk SOD1-ALS (studie ATLAS 233AS303).	senest 31. december 2028
For yderligere at karakterisere variantspecifik overlevelse vil indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge de endelige resultater af de deskriptive integrerede analyser af sygdomsvarighed (overlevelse) efter SOD1-varianttype hos tofersen-behandlede (studie 101/102; sygdomsregistre) vs. patienter, der ikke er behandlet med tofersen (sygdomsregistre, naturhistoriske datasæt/litteratur).	senest 30 juni 2027
For yderligere at evaluere den langsigtede sikkerhed af tofersen hos patienter med SOD1-ALS, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og indsende resultaterne af et registerbaseret observationsstudie 233AS401 i henhold til den aftalte protokol.	Årligt (med årlig revurdering)
For at sikre tilstrækkelig overvågning af sikkerhed og virkning af tofersen i behandlingen af patienter med SOD1-ALS skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge årlige opdateringer om alle nye oplysninger vedrørende sikkerheden og virkningen af tofersen.	Årligt (med årlig revurdering)

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Qalsody 100 mg injektionsvæske, opløsning
tofersen

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med 15 ml indeholder 100 mg tofersen (6,7 mg/ml).

3. LIST OF HJÆLPESTOFFER

Dinatriumphosphat, kaliumchlorid, calciumchloriddihydrat, magnesiumchloridhexahydrat, natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intratekal anvendelse.
Kun til engangsbrug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1783/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Qalsody 100 mg injektionsvæske, opløsning
tofersen
intratekal anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg/15 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Qalsody 100 mg injektionsvæske, opløsning tofersen

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Qalsody
3. Sådan vil du få Qalsody
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Qalsody indeholder det aktive stof tofersen, som tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes *antisense-oligonukleotider*.

Dette lægemiddel anvendes til voksne til behandling af en type *amyotrofisk lateral sklerose* (ALS), der er forårsaget af mutationer (ændringer) i et gen, der kaldes SOD1.

ALS, der skyldes mutationer i SOD1-genet, er en sjælden type motorisk nervesygdom, der påvirker nervecellerne i hjernen og rygmarven. Mutationer i SOD1-genet forårsager en ophobning af en giftig form af SOD1-proteinet. Dette medfører ødelæggelse af de motoriske nerveceller (de nerveceller, der skal sende beskeder til musklerne), hvilket fører til svækkelse og svind af musklerne, herunder dem, der anvendes til at trække vejret og synke.

Qalsody virker ved at reducere ophobningen af SOD1-protein. Dette hjælper med at forhindre ødelæggelse af de motoriske nerveceller og kan sinke tabet af muskelstyrke.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Qalsody

Du må ikke få Qalsody

- hvis du er **allergisk over for tofersen** eller et af de øvrige indholdsstoffer i Qalsody (angivet i punkt 6).

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du starter på denne behandling, hvis dette gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Der er en risiko for, at der opstår bivirkninger efter indgivelse af Qalsody ved lumbalpunktur (se punkt 3). Det kan omfatte hovedpine, rygsmerter og infektion.

Der har været et lille antal rapporter om patienter, der har udviklet rygmarvsbetændelse (*myelitis*) eller irritation af eller skade på nerverødderne (*radikulitis*), efter de har fået Qalsody. Du skal kende til symptomerne på disse, mens du får dette lægemiddel. Se *Alvorlige bivirkninger* under punkt 4 i denne indlægsseddel.

Der har været et lille antal rapporter om patienter, der har udviklet hævelse af synsnerven i øjet (*papilødem*) og/eller øget tryk omkring hjernen (øget intrakranielt tryk), efter de er behandlet med Qalsody. Se *Alvorlige bivirkninger* under punkt 4 i denne indlægsseddel.

Prøver før behandlingen

Du skal muligvis have taget en **urinprøve** (for at kontrollere dine nyrer) og en **blodprøve** (for at kontrollere, at dit blod størkner på korrekt vis), før du starter behandlingen. Dette skyldes, at andre lægemidler i samme gruppe som Qalsody kan påvirke nyrerne og cellerne i blodet, som hjælper det med at størkne. Disse prøver er muligvis ikke nødvendige, hver gang du får Qalsody.

Børn og unge

Dette lægemiddel bør ikke gives til børn og unge under 18 år. Dette lægemiddel er ikke blevet undersøgt til anvendelse hos patienter under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Qalsody

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Graviditet

Qalsody bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fødedygtige alder, som ikke anvender sikker prævention.

Amning

Din læge vil hjælpe dig med at beslutte, om du skal fortsætte med at amme eller begynde på behandling med Qalsody. Din læge vil overveje de mulige fordele ved behandlingen for dig sammenlignet med fordelene ved amning for dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan muligvis påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du bemærker en ændring i dit syn med Qalsody.

Qalsody indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 52 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. 15 ml. Dette svarer til 3 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Qalsody indeholder kalium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis på 15 ml, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

3. Sådan vil du få Qalsody

Den anbefalede dosis er 100 mg tofersen. De første 3 doser vil blive givet med 14 dages mellemrum på dag 1, dag 15 og dag 29 af behandlingen. Derefter vil Qalsody blive givet hver 28. dag.

Dette lægemiddel gives ved injektion ind i den væske, der omgiver rygmarven (intratekal injektion), i lænden ved lumbalpunktur. Det udføres ved at føre en kanyle ind i rummet omkring rygmarven. Dette foretages af en læge med erfaring i at lave lumbalpunkture.

Hvor længe skal Qalsody bruges

Din læge vil tale med dig om, hvor længe du skal have Qalsody. Du må ikke stoppe behandlingen med Qalsody uden først at tale med lægen.

Hvis du har glemt en Qalsody-injektion

Hvis du er har glemt en dosis Qalsody, skal du tale med din læge, så du kan få den så hurtigt som muligt.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Der kan forekomme bivirkninger i forbindelse med lumbalpunkturen, mens eller efter Qalsody gives. Bivirkningerne kan omfatte hovedpine, rygsmerter og infektion.

Alvorlige bivirkninger

De alvorligste bivirkninger, der er set hos patienter, der har fået Qalsody, har været betændelse i rygmarven (*myelitis*) eller irritation eller skade på nerverødderne (*radikulitis*). Almindelige symptomer kan omfatte:

- svaghed
- følelsesløshed
- unormale fornemmelser (prikken og stikken)
- smerter.

Hævelse af nerven, der forbinder øjnene med hjernen, (*papilødem*) og øget tryk omkring hjernen (øget intrakranielt tryk) er også blevet rapporteret. Papilødem kan skyldes øget intrakranielt tryk.

Almindelige symptomer kan omfatte:

- sløret syn
- dobbeltsyn
- synstab
- hovedpine.

Der er rapporteret betændelse i hinderne omkring hjernen og rygmarven (*aseptisk eller kemisk meningitis*). Dette er ikke forårsaget af en infektion. Almindelige symptomer kan omfatte:

- hovedpine
- feber
- nakkestivhed
- kvalme
- opkastning.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogen af de symptomer, der er anført ovenfor.

Andre bivirkninger

Meget almindelige (*kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer*)

- smerter (rygsmerter, smerter i arme eller ben)

- træthed
- smerter i muskler og led
- feber
- stigning i forekomsten af protein og/eller hvide blodlegemer i væsken, der omgiver hjernen og rygmærven.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- muskelstivhed
- nervesmerter, herunder brændende, jagende, stikkende og prikkende fornemmelser.

Fortæl det til lægen, hvis du bemærker nogen af disse eller andre nye symptomer, der bekymrer dig.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din **læge**, **apotekspersonalet** eller **sygeplejersken**. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker partikler i opløsningen, eller hvis væsken i hætteglasset ikke er klar og farveløs.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Hætteglasset med Qalsody i den originale æske kan opbevares i op til 14 dage ved stuetemperatur (opbevares under 30 °C).

Uåbnede hætteglas med Qalsody kan tages ud af køleskabet og om nødvendigt sættes tilbage i køleskabet. Uåbnede hætteglas kan tages ud af den originale æske i højst 6 timer om dagen ved stuetemperatur i højst 6 dage.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Qalsody indeholder

- Aktivt stof: tofersen
- Hvert hætteglas med 15 ml indeholder 100 mg tofersen.
- Hver ml indeholder 6,7 mg tofersen.
- Øvrige indholdsstoffer: dinatriumphosphat, kaliumchlorid, calciumchloriddihydrat, magnesiumchloridhexahydrat, natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Qalsody er en klar, farveløs til svagt gul injektionsvæske, opløsning.
Hver æske med Qalsody indeholder et hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: + 356 21337008

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: + 30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

España

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

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

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

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

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige vilkår”. Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.