

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Qalsody 100 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 15 ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Tofersen.

Jeder ml enthält 6,7 mg Tofersen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 15 ml-Durchstechflasche enthält 52 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare und farblose bis leicht gelbe Lösung mit einem pH-Wert von 6,7 bis 7,7.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Qalsody wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (*SOD1*)-Gen assoziiert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tofersen sollte nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von ALS eingeleitet werden.

Qalsody sollte von Ärzten oder unter der Aufsicht von Ärzten verabreicht werden, die Erfahrung in der Durchführung von Lumbalpunktionen haben.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg Tofersen pro Behandlung.

Die Behandlung mit Tofersen sollte mit 3 Aufsättigungsdosen begonnen werden, die im Abstand von jeweils 14 Tagen verabreicht werden.

Danach sollte alle 28 Tage eine Erhaltungsdosis verabreicht werden.

Versäumte oder verspätet verabreichte Dosen

Falls die zweite Aufsättigungsdosis verspätet verabreicht oder versäumt wird, sollte die Anwendung von Tofersen baldmöglichst nachgeholt werden, und die dritte Aufsättigungsdosis sollte 14 Tage später verabreicht werden.

Falls die dritte Aufsättigungsdosis verspätet verabreicht oder versäumt wird, sollte die Anwendung von Tofersen baldmöglichst nachgeholt werden, und die erste Erhaltungsdosis sollte 28 Tage später verabreicht werden.

Wenn eine Erhaltungsdosis verspätet verabreicht oder versäumt wird, sollte die Anwendung von Tofersen baldmöglichst nachgeholt werden. Die weiteren Erhaltungsdosen sind im Abstand von jeweils 28 Tagen nach der vorhergehenden Dosis zu geben.

Dauer der Behandlung

Der Bedarf für eine Fortsetzung der Therapie sollte in regelmäßigen Abständen überprüft und je nach klinischem Erscheinungsbild des Patienten und nach seinem Ansprechen auf die Behandlung individuell abgewogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Tofersen bei älteren Patienten sind begrenzt. Die verfügbaren klinischen Daten legen jedoch nahe, dass eine ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit von Tofersen zu erwarten ist wie in den anderen untersuchten Altersgruppen.

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass für die Anwendung von Tofersen bei älteren Patienten besondere Dosierungsanpassungen erforderlich sind.

Nierenfunktionsstörung

Tofersen wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Tofersen wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Qalsody bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Qalsody ist zur intrathekalen Anwendung mittels Lumbalpunktion bestimmt.

- Es wird empfohlen, zuerst einen intrathekalen Zugang sicherzustellen, bevor die Kunststoff-Schutzkappe von der Durchstechflasche abgenommen und die Tofersen-Dosis aufgezogen wird.
- Die Kunststoff-Schutzkappe sollte erst unmittelbar vor der Anwendung von der Durchstechflasche abgenommen werden. Zur Entnahme von Tofersen aus der Durchstechflasche ist eine Kanüle, wie sie in der nicht-spinalen Anästhesie verwendet wird, auf die Spritze aufzustecken. Die Kanüle wird durch die Mitte des Siegelverschlusses in die Durchstechflasche eingeführt und die erforderliche Dosis von 15 ml (entsprechend 100 mg) aus der Durchstechflasche aufgezogen.
 - Qalsody darf nicht verdünnt werden.
 - Externe Filter, einschließlich Bakterien- oder Partikelfilter, sind nicht erforderlich.
- Es wird empfohlen, vor der Anwendung von Tofersen etwa 10 ml Liquor mithilfe einer Lumbalpunktionsnadel zu entnehmen.

- Tofersen wird als intrathekale Bolusinjektion mithilfe einer Lumbalpunktionssnadel über 1 bis 3 Minuten appliziert.

Hinweise zur Vorbereitung der Injektion:

- Wenn es der klinische Zustand des Patienten erfordert, kann eine Sedierung in Erwägung gezogen werden.
- Wenn es der klinische Zustand des Patienten erfordert, kann ein Bildgebungsverfahren zur Überwachung der intrathekalen Injektion von Tofersen in Betracht gezogen werden.
- Vor dem Entfernen der Schutzkappe auf der Aluminiumversiegelung der Durchstechflasche muss sichergestellt werden, dass der Patient für die Behandlung bereit ist. Eine ungeöffnete Durchstechflasche kann in den Kühlschrank zurückgestellt werden. Die erlaubte Gesamtzeit ist Abschnitt 6.3 zu entnehmen.
- Zur Vermeidung schwerwiegender Komplikationen bei diesem Eingriff müssen die Patienten vor und nach der intrathekalen Injektion auf mögliche Erkrankungen in Verbindung mit der Lumbalpunktion untersucht werden.

Nach der Injektion wird die übliche Behandlung nach einer Lumbalpunktion empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lumbalpunktion

Es besteht ein Risiko für das Auftreten von unerwünschten Wirkungen bei der Lumbalpunktion (wie z. B. Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Post-Lumbalpunktion-Syndrom, Infektion).

Myelitis und/oder Radikulitis

Schwerwiegende Fälle von Myelitis und Radikulitis wurden bei Patienten, die mit Tofersen behandelt wurden, berichtet. Falls Symptome auftreten, die auf diese unerwünschten Wirkungen hindeuten, muss eine diagnostische Abklärung erfolgen und eine Standardbehandlung ist einzuleiten.

Erhöhter intrakranieller Druck und/oder Papillenödem

Schwerwiegende Fälle von erhöhtem intrakraniellen Druck und/oder Papillenödem wurden bei Patienten, die mit Tofersen behandelt wurden, berichtet. Falls Symptome auftreten, die auf diese unerwünschten Wirkungen hindeuten, muss eine diagnostische Abklärung erfolgen und eine Standardbehandlung ist einzuleiten.

Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen

Nach der Gabe von anderen subkutan oder intravenös angewendeten Antisense-Oligonukleotiden wurden Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen, einschließlich akuter schwerer Thrombozytopenie, beobachtet. Wenn es klinisch angezeigt ist, wird empfohlen, vor der Anwendung von Tofersen die Thrombozyten und die Blutgerinnung anhand von Labortests zu bestimmen.

Renale Toxizität

Nach Gabe anderer subkutan und intravenös angewendeter Antisense-Oligonukleotide wurde eine renale Toxizität beobachtet. Wenn es klinisch angezeigt ist, wird eine Urinuntersuchung auf Protein

(vorzugsweise mit einer Probe des ersten Morgenurins) empfohlen. Bei einem anhaltend erhöhten Proteingehalt des Urins sollte eine weitere Abklärung erwogen werden.

Sonstige Bestandteile

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 52 mg Natrium pro 15 ml, entsprechend 3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Kalium

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, aber weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro 15 ml, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen intrathekalen Arzneimitteln mit Tofersen wurde nicht untersucht und die Sicherheit solcher Kombinationen ist nicht bekannt.

Tofersen ist kein Induktor oder Inhibitor des CYP450-vermittelten oxidativen Stoffwechsels. Daher sollte Tofersen keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die mit diesen Stoffwechselwegen interagieren, eingehen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tofersen bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien, in denen Tofersen keine pharmakologische Aktivität hat, ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Tofersen während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tofersen während der Stillzeit beim Menschen vor. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen Daten vom Tier zeigten, dass Tofersen in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tofersen verzichtet werden soll / die Behandlung mit Tofersen zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über potenzielle Wirkungen auf die Fertilität beim Menschen vor. Toxizitätsstudien an Tieren haben gezeigt, dass Tofersen anscheinend keine schädlichen Wirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tofersen hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten, die unter Tofersen Sehstörungen entwickeln, sollten davor gewarnt werden, Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Schwerwiegende Nebenwirkungen bei mit Tofersen behandelten Patienten waren Myelitis (2,7 %), erhöhter intrakranieller Druck und/oder Papillenödem (2,7 %), Radikulitis (1,4 %) und aseptische Meningitis (1,4 %). Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mit Tofersen behandelten Patienten berichtet wurden, waren Schmerz (66 %), Arthralgie (34 %), Ermüdung (28,6 %), Leukozytenzahl im Liquor erhöht (26,5 %), Protein im Liquor erhöht (26,5 %), Myalgie (19 %) und Fieber (18,4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit nach folgender Konvention aufgelistet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$; $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$; $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$; $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen bei mit Qalsody behandelten Teilnehmern in Studie 101 und Studie 102

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Leukozytenzahl im Liquor erhöht*	Sehr häufig
	Protein im Liquor erhöht	Sehr häufig
	Papillenödem†	Häufig
	Neuralgie	Häufig
	Aseptische Meningitis††	Häufig
	Radikulitis†	Häufig
	Myelitis§	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie	Sehr häufig
	Myalgie	Sehr häufig
	Muskuloskelettale Steifigkeit	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerz‡‡	Sehr häufig
	Ermüdung	Sehr häufig
	Fieber	Sehr häufig

* Leukozytenzahl im Liquor erhöht umfasst die bevorzugten Begriffe Leukozytenzahl im Liquor erhöht und Pleozytose.

† Radikulitis umfasst die bevorzugten Begriffe Radikulopathie und Radikulopathie der Lendenwirbel.

‡ Papillenödem umfasst die bevorzugten Begriffe Papillenödem und intrakranieller Druck erhöht. Siehe Diskussion im Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

§ Myelitis umfasst die bevorzugten Begriffe Myelitis, Myelitis transversa und Neurosarkoidose. Siehe Diskussion im Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

†† Aseptische Meningitis umfasst die bevorzugten Begriffe Meningitis durch chemische Substanzen und Meningitis aseptisch. Siehe Diskussion im Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

‡‡ Schmerz umfasst die bevorzugten Begriffe Schmerz, Rückenschmerzen und Schmerz in einer Extremität.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lumbalpunktion

Es wurden Nebenwirkungen in Verbindung mit der Anwendung von Tofersen mittels Lumbalpunktion beobachtet. Die mit einer Lumbalpunktion häufig einhergehenden Nebenwirkungen sind

Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Post-Lumbalpunktionssyndrom und Infektion. Die Häufigkeit und Schwere dieser Ereignisse stimmten mit denen überein, die bei einer Lumbalpunktion zu erwarten sind.

Myelitis und/oder Radikulitis

In den klinischen Studien wurde bei 4 Teilnehmern, die 100 mg Tofersen erhielten, über schwerwiegende Reaktionen in Form von Myelitis (2,7 %) berichtet. Die Anzahl der vor dem Auftreten von Myelitis angewendeten Tofersen-Dosen lag zwischen 5 und 15 Dosen. Zwei Teilnehmer waren symptomatisch und zwei Teilnehmer waren asymptomatisch. Alle vier Teilnehmer hatten anormale Befunde bei der Magnetresonanztomographie (MRT), die mit dem Ereignis zusammenhingen. Zwei Teilnehmer brachen die Behandlung ab und das Ereignis klang ab. Bei den anderen zwei Teilnehmern führte das Ereignis nicht zum Abbruch der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

Zwei Teilnehmer, die 100 mg Tofersen erhielten, meldeten schwerwiegende Reaktionen in Form von Radikulitis (1,4 %). Die Anzahl der vor dem Auftreten von Radikulitis angewendeten Tofersen-Dosen lag zwischen 1 und 24 Dosen. Beide Reaktionen waren symptomatisch. Ein Teilnehmer zeigte anormale MRT-Befunde, die mit dem Ereignis zusammenhingen, und ein Teilnehmer zeigte ein unauffälliges MRT. Kein Teilnehmer brach die Behandlung ab und die Reaktionen klangen ab, wobei bei einem Teilnehmer Folgeerscheinungen auftraten, bei dem zweiten Teilnehmer dagegen nicht (siehe Abschnitt 4.4).

Erhöhter intrakranieller Druck und/oder Papillenödem

Vier Teilnehmer, die 100 mg Tofersen erhielten, meldeten schwerwiegende Reaktionen in Form von erhöhtem intrakraniellen Druck und/oder Papillenödem (2,7 %). Die Anzahl der vor dem Auftreten von erhöhtem intrakraniellen Druck und/oder Papillenödem angewendeten Tofersen-Dosen lag zwischen 7 und 18 Dosen. Alle 4 Reaktionen in Form von erhöhtem intrakraniellen Druck und/oder Papillenödem waren symptomatisch. Vier Teilnehmer hatten ein in Bezug auf das Ereignis unauffälliges MRT. Eine Reaktion führte schließlich zum dauerhaften Absetzen von Tofersen und eine Reaktion führte zu einer Unterbrechung der Tofersen-Behandlung. Alle Reaktionen waren mit Standardmaßnahmen behandelbar (siehe Abschnitt 4.4).

Aseptische oder durch chemische Substanzen verursachte Meningitis

Zwei Teilnehmer, die 100 mg Tofersen erhielten, berichteten über schwerwiegende Reaktionen in Form von aseptischer Meningitis oder Meningitis durch chemische Substanzen (1,4 %). Die Anzahl der vor dem Auftreten von aseptischer Meningitis oder Meningitis durch chemische Substanzen angewendeten Tofersen-Dosen lag zwischen 5 und 7 Dosen. Beide Reaktionen in Form von aseptischer Meningitis oder Meningitis durch chemische Substanzen waren symptomatisch. Ein Teilnehmer hatte ein in Bezug auf die Reaktion unauffälliges MRT. Ein Teilnehmer setzte Tofersen ab, der andere nicht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine Fälle von Überdosierung im Zusammenhang mit Tofersen berichtet.

Im Falle einer Überdosierung sollte eine unterstützende medizinische Behandlung durchgeführt und Rücksprache mit einem Arzt gehalten werden; der klinische Zustand des Patienten sollte engmaschig überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code: N07XX22.

SOD1-ALS ist eine primär autosomal-dominante Erkrankung, die etwa 2 % der ALS-Population betrifft. Mutationen des *SOD1*-Gens führen zur Akkumulation einer toxischen Form des Proteins SOD1. Es wurden über 200 spezifische *SOD1*-Mutationen identifiziert, die mit ALS in Zusammenhang stehen, wobei die mediane Erkrankungsdauer bei etwa 2,3 Jahren liegt.

Wirkmechanismus

Das humane *SOD1*-Gen kodiert für ein reichlich vorhandenes dimeres Enzym, die Kupfer/Zink-Superoxid-Dismutase (Cu/ZnSOD oder SOD1), welches die Umwandlung von Superoxid (O_2^-) in Sauerstoff (O_2) und Wasserstoffperoxid (H_2O_2) katalysiert. Bei Patienten mit SOD1-ALS führen Mutationen des *SOD1*-Gens zur Anreicherung einer toxischen Form des Proteins SOD1, was zur Schädigung von Axonen und Neurodegeneration führt.

Tofersen ist ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), das komplementär zu einem Teil der 3' untranslatierten Region (3'UTR) der mRNA für das humane SOD1 ist und durch Watson-Crick-Basenpaarung (Hybridisierung) an die mRNA bindet. Diese Hybridisierung von Tofersen an die komplementäre mRNA führt zu einem durch die RNase-H vermittelten Abbau der mRNA für SOD1, was die Menge der SOD1-Proteinsynthese reduziert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Gesamtmenge an SOD1-Protein im Liquor

Die Gesamtmenge an SOD1 im Liquor wurde in Studie 101 Teil C (VALOR) und in Studie 102 als indirektes Maß für die Bindung des Wirkstoffs an sein Ziel gemessen.

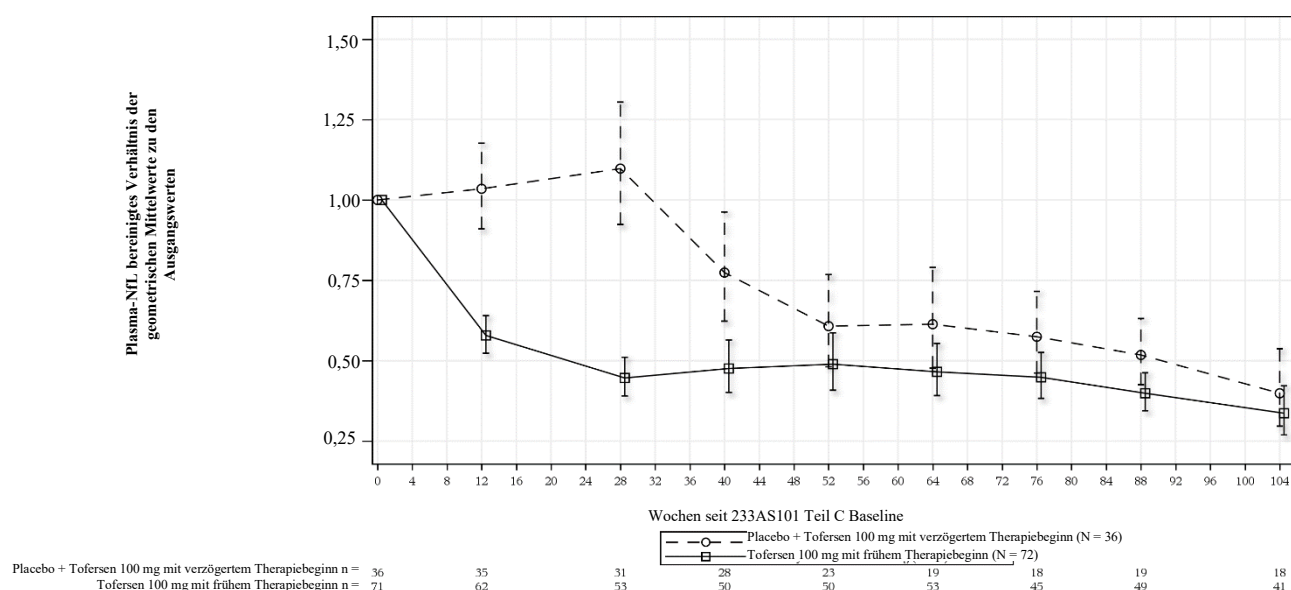
In Studie 101 Teil C wurde in Woche 28 eine Abnahme der Gesamtmenge an SOD1-Protein im Liquor von 35 % (Verhältnis der geometrischen Mittelwerte zum Ausgangswert) in der mit Tofersen behandelten Gruppe im Vergleich zu einer Abnahme um 2 % gegenüber dem Ausgangswert bei den entsprechenden Teilnehmern unter Placebo in der ITT-Population beobachtet (Differenz der geometrischen Mittelwertverhältnisse für Tofersen vs. Placebo: 34 % (95 %-KI: 23 %; 43 %); nominaler p-Wert < 0,0001). Die Gesamtmenge an SOD1 im Liquor nahm bis ungefähr Tag 56 ab; danach blieb die Abnahme im Zeitverlauf erhalten.

Biomarker Neurofilament-Leichtketten (NfL) im Plasma

Neurofilament-Leichtketten (NfL, *neurofilament light chain*) im Plasma wurden in Studie 101 Teil C (VALOR) und in Studie 102 als Marker für axonale Schäden und Neurodegeneration gemessen.

In Studie 101 Teil C wurde in Woche 28 eine Abnahme der durchschnittlichen NfL im Plasma von 55 % (Verhältnis der geometrischen Mittelwerte zum Ausgangswert) bei den mit Tofersen behandelten Teilnehmern (ITT) im Vergleich zu einem 12%igen Anstieg unter Placebo beobachtet (Differenz der geometrischen Mittelwertverhältnisse für Tofersen vs. Placebo: 60 % (95 %-KI: 51 %; 67 %); nominaler p-Wert < 0,0001). Der NfL-Spiegel im Plasma sank bis ungefähr Tag 113; danach blieb die Abnahme im Zeitverlauf erhalten. Die Abnahmen der NfL im Liquor waren einheitlich im Vergleich zu denen im Plasma.

Abbildung 1: Studie 101 Teil C: Plasma-NfL bereinigtes Verhältnis der geometrischen Mittelwerte zu den Ausgangswerten nach Studienwoche in der ITT-Population



Abkürzungen: NfL = Neurofilament-Leichtkette (*neurofilament light chain*); ANCOVA = Kovarianz-Analyse; MI = multiple Imputation; LS = Kleinstquadrat (*least square*).

Anmerkung Nr. 1: Der Ausgangswert ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Anwendung des Studienmedikaments. Wenn der Wert von Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert, der am nächsten zur und noch vor der ersten Dosis liegt (einschließlich des Screeningbesuchs) als Ausgangswert verwendet.

Anmerkung Nr. 2: Werte unterhalb der Quantifizierungsgrenze (BLQ) werden bei den Berechnungen auf die Hälfte der unteren Quantifizierungsgrenze (LLOQ, 4,9 pg/ml) gesetzt. Fehlende Daten werden nach dem Verfahren der multiplen Imputation ersetzt.

Anmerkung Nr. 3: Die ITT-Analyse basiert auf einem ANCOVA-Modell mit natürlichen log-transformierten Daten. Das Modell enthält Kovariablen für den entsprechenden Ausgangswert, d. h. den logarithmischen Wert, die Dauer der Erkrankung seit Symptombeginn zu Beginn der Studie und die Anwendung von Riluzol oder Edaravon.

Anmerkung Nr. 4: Die untere Tabelle zeigt die Anzahl der Teilnehmer mit beobachteten, nicht fehlenden Daten bei jeder Visite.

Elektrophysiologie des Herzens

Die EKG-Messungen und die Werte für die Gruppe mit 100 mg Tofersen (n = 41) waren in Studie 101 Teil C ähnlich wie die der Placebo-Gruppe (n = 34). Die Häufigkeit von Anomalien bei den EKG-Messungen war in der Tofersen-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe höher, wobei 8 Teilnehmer (11,3 %) in der Tofersen-Gruppe einen maximalen Anstieg der Fridericia-Formel (QTcF) > 30 bis 60 ms gegenüber dem Ausgangswert aufwiesen, verglichen mit 2 Teilnehmern (5,6 %) in der Placebo-Gruppe. Die klinische Bedeutung dieses Ungleichgewichts ist nicht bekannt. In der Tofersen- oder Placebogruppe zeigten keine der Teilnehmer einen Anstieg der QTcF > 60 ms gegenüber dem Ausgangswert, und keine Teilnehmer wiesen eine maximale QTcF > 480 ms auf.

Immunogenität

Antikörper gegen den Wirkstoff (ADA, *anti-drug antibodies*) wurden sehr häufig nachgewiesen. Es wurden jedoch keine Anhaltspunkte für Auswirkungen von ADA auf die Wirksamkeit oder Sicherheit gefunden. Allerdings sind die Daten noch begrenzt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Tofersen wurde in einer 28-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie (Studie 101, Teil C) bei Teilnehmern im Alter von 23 bis 78 Jahren mit ALS-bedingter Schwäche und einer durch das Zentrallabor bestätigten SOD1-Mutation untersucht. 108 Teilnehmer wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert einer 24-wöchigen Behandlung mit entweder 100 mg Tofersen oder Placebo (3 Aufsattdosen, gefolgt von 5 Erhaltungsdosen) zugewiesen. 42 spezifische SOD1-Mutationen wurden untersucht, wobei die häufigsten p.Ile14Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) und p.His47Arg (n = 5) waren. Die gleichzeitige

Einnahme von Riluzol und/oder Edaravon war bei denjenigen Teilnehmern zulässig, die seit mindestens 30 bzw. 60 Tagen vor Beginn der Baseline eine stabile Dosis erhielten.

Die Krankheitsmerkmale bei Baseline waren in der gesamten ITT-Population bei den mit Tofersen behandelten Teilnehmern (n = 72) und bei den mit Placebo behandelten Teilnehmern (n = 36) im Allgemeinen vergleichbar, mit einem Gesamtscore von 36,9 (SD: 5,9) auf der überarbeiteten Amyotrophe-Lateralsklerose-Funktionsbewertungsskala (*ALS Functional Rating Scale-Revised* [ALSFRS-R]) bei Studienbeginn in der Tofersen-Gruppe und von 37,3 (SD: 5,81) in der Placebo-Gruppe. Die Tofersen-Gruppe hatte eine kürzere mediane Zeit vom Symptombeginn (11,4 Monate; Spanne: 1,7; 145,7) als die Placebo-Gruppe (14,6 Monate; Spanne: 2,4; 103,2) und einen höheren medianen NfL-Plasmaspiegel bei Baseline (78,5 pg/ml; Spanne 5 bis 329) als die Placebo-Gruppe (64,6 pg/ml; Spanne: 8 bis 370).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des ALSFRS-R-Gesamtscores von Baseline bis Woche 28. Die Ergebnisse fielen zwar numerisch zugunsten von Tofersen aus, waren jedoch nicht statistisch signifikant (ITT-Population: bereinigte mittlere Differenz zwischen Tofersen und Placebo [95 %-KI]: 1,4 [-1,3; 4,1]). Numerisch größere Unterschiede wurden zwischen Tofersen und Placebo über 28 Wochen bei Patienten mit NfL-Baselinewerten über dem Median beobachtet [mittlere Differenz (95 %-KI): 3,9 (-1,0;8,9)] im Vergleich zu Patienten mit NfL-Baselinewerten unter dem Median [0,6 (-1,3;4,2)]. Auch sekundäre klinische Ergebnisse erreichten keine statistische Signifikanz.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tofersen eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei ALS gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Tofersen nach einmaliger oder mehrmaliger Gabe mittels intrathekalen Injektion wurde im Plasma und Liquor von erwachsenen Teilnehmern mit ALS und einer *SOD1*-Mutation sowie in Autopsiegewebe von verstorbenen Teilnehmern klinischer Studien (n = 3) charakterisiert.

Resorption

Die maximale Tiefstkonzentration im Liquor trat bei der dritten Dosis, der letzten Aufsättigungsdosis, auf. Nach der Aufsättigungsphase kam es bei der monatlichen Anwendung nur zu einer geringen bis gar keiner Akkumulation; das Akkumulationsverhältnis scheint weniger als das 2-Fache zu betragen. Tofersen gelangt aus dem Liquor rasch in den systemischen Kreislauf, wobei die mediane Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) zwischen 2 und 6 Stunden nach der intrathekalen (IT) Anwendung beträgt. Nach der monatlichen Erhaltungsdosis kam es zu keiner Akkumulation bei den Plasmaexpositionsparametern (C_{max} und AUC).

Verteilung

Intrathekal angewendetes Tofersen verteilte sich in großem Umfang im ZNS und erreichte therapeutische Konzentrationen in den Zielgeweben des Rückenmarks. Die mediane Plasma-AUC bei 100 mg (Daten von Studie 101 Teil C) betrug nach der ersten Dosis 13 973,1 ng/ml*h; die mediane maximale Plasmakonzentration (C_{max}) lag bei 824,3 ng/ml und trat 4-6 Stunden nach der Dosis auf. Das mediane Verteilungsvolumen im Plasma wurde in den Studien 101 und 102 auf 50,9 l (119 %

CV) geschätzt und betrug in der 100 mg-Dosisgruppe 40,67 l (130 % CV). Die pharmakokinetische (PK) Analyse zeigt, dass intrathekal angewendetes Tofersen sich in großem Umfang in den Geweben des Zentralnervensystems (ZNS) verteilt und aus dem Liquor rasch in die systemische Zirkulation übergeht.

Plasmaproteinbindung

Tofersen wird in klinisch relevanten oder höheren Plasmakonzentrationen (0,1 und 3 µg/ml) in hohem Maße an menschliche Plasmaproteine gebunden ($\geq 98\%$), was die glomeruläre Filtration einschränkt und die Ausscheidung des Wirkstoffs im Urin reduziert. Die Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen durch Konkurrenz bei der Plasmaproteinbindung ist sehr gering.

Biotransformation

Tofersen wird durch Exonuklease (3'- und 5')-vermittelte Hydrolyse verstoffwechselt und ist weder ein Substrat noch ein Inhibitor oder Induktor von CYP450-Enzymen.

Elimination

Der primäre Eliminationsweg ist die Ausscheidung von unverändertem Tofersen und seinen Metaboliten im Urin. Obwohl die Halbwertszeit im ZNS-Gewebe beim Menschen nicht gemessen werden kann, konnte die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit im ZNS-Gewebe von Cynomolgus-Affen gemessen werden und wird mit 31 bis 40 Tagen angegeben. Die mediane Plasma-Clearance wurde in den Studien 101 und 102 auf 8,32 l/Std. (60,6 % CV) geschätzt und betrug 5,73 l/Std. (60 % CV) bei der Dosis von 100 mg.

Linearität/Nicht-Linearität

Im Liquor steigt die Pharmakokinetik von intrathekal angewendetem Tofersen über den Dosisbereich von 20 mg bis 100 mg weniger als dosisproportional an.

Im Plasma steigt die Pharmakokinetik von intrathekal angewendetem Tofersen über den Dosisbereich von 20 mg bis 100 mg mehr als dosisproportional an.

Immunogenität

Das Vorhandensein von Antikörpern gegen den Wirkstoff (*anti-drug antibodies*, ADA) schien die Plasma-Clearance um 28,0 % zu verringern.

Merkmale spezifischer Patientengruppen

Ältere Patienten

Von den 166 Patienten, die Tofersen in klinischen Studien erhielten, waren insgesamt 22 Patienten 65 Jahre und älter und 2 Patienten 75 Jahre und älter. Es wurden insgesamt keine Unterschiede in der klinischen PK zwischen diesen Patienten beobachtet, es liegen jedoch nur begrenzte Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Tofersen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Tofersen bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenese

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Tofersen durchgeführt.

Mutagenese

In präklinischen Studien zur Genotoxizität (*In-vitro*-Ames-Test zur Mutagenität bei Bakterien, *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest und *In-vivo*-Mikronukleus-Assays bei der Maus) zeigte Tofersen keine Hinweise auf Mutagenität.

Reproduktionstoxizität

Reproduktionstoxikologische Studien wurden mit subkutaner Anwendung von Tofersen bei Mäusen und Kaninchen durchgeführt. In einer Studie zur Fertilität und embryofetalen Entwicklung bei Mäusen wiesen männliche Mäuse in der Hochdosisgruppe von 30 mg/kg (> das 50-Fache der menschlichen Exposition [AUC] nach 100 mg Tofersen) eine minimale bis leichte Degeneration der Hodenkanälchen, eine Erweiterung der Hodenkanälchen, eine Spermatidenretention, eine Apoptose der Epithelzellen, vermehrte Zelltrümmer in den Hoden und eine Hypospermie in den Nebenhoden auf. Es gab jedoch keine Tofersen-bedingten unerwünschten Wirkungen auf Paarungs- und Fertilitäts- oder Spermienparameter. Bei weiblichen Mäusen kam es zu keiner Tofersen-bedingten Sterblichkeit oder Frühgeburt, und es zeigten sich keine Wirkungen auf die Paarung oder Fertilität. Bei Mäusen und Kaninchen wurden keine mit Tofersen zusammenhängenden unerwünschten Wirkungen auf die embryofetale Entwicklung beobachtet (bei Expositionen von mehr als dem 40-Fachen der menschlichen Exposition unter der MRHD). In einer perinatalen/postnatalen Reproduktionsstudie an Mäusen traten unter der höchsten untersuchten Dosis (30 mg/kg) keine unerwünschten Wirkungen bei F0-Weibchen oder beim Wachstum und der Entwicklung der F1-Nachkommen auf. Tofersen wurde in den Milchproben aller mit Tofersen behandelten Tiere nachgewiesen. Tofersen zeigt bei Mäusen und Kaninchen keine pharmakologische Aktivität, was die Aussagekraft dieser Studien einschränkt, da schädliche Wirkungen im Zusammenhang mit der *SOD1*-Down-Regulierung darin nicht bewertet werden können.

Die mikroskopische Auswertung von Fortpflanzungsgeweben von männlichen und weiblichen Tieren in den 13- und 39-wöchigen Toxikologiestudien an nicht-humanen Primaten (NHP), in denen Tofersen pharmakologisch aktiv ist, zeigte keine Wirkungen auf die Fortpflanzungsgewebe.

Toxikologie

In einer Studie zur Toxikologie nach Mehrfachgabe (9 Monate) wurde die intrathekale Anwendung von Tofersen von erwachsenen Cynomolgus-Affen im Allgemeinen gut vertragen. Eine Ausnahme bildete ein Weibchen in der Gruppe mit der höchsten Dosis (35 mg, entsprechend 350 mg pro intrathekale Injektion beim Menschen), die nach der intrathekalen Anwendung ein Verhalten zeigte, das als Muskelkrämpfe, Dorsalflexion des Kopfes/Nackens und eine dem Opisthotonus ähnliche Rückenhaltung beschrieben wurde. Im Elektroenzephalogramm (EEG) gab es keine Hinweise auf Krampfanfälle. Die NOAEL-Werte (*no observed adverse effect levels*) in den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe betrugen 150 mg/kg bei subkutaner Anwendung bei der Maus und 12 mg bei intrathekaler Anwendung bei nicht-menschlichen Primaten über 9 Monate. Legt man die nicht-menschlichen Primaten als die empfindlichste Spezies zugrunde, so entspricht eine Dosis von 12 mg einer äquivalenten Dosis beim Menschen (HED, *human equivalent dose*) von 120 mg (basierend auf der Skalierung des Liquorvolumens vom Affen zum Menschen). Die Sicherheitsspanne (das 1,2-Fache) für die intrathekalen Dosen bei Affen im Vergleich zu den intrathekalen Dosen beim Menschen basiert auf der umgerechneten HED unter Berücksichtigung des Volumenunterschieds beim Liquor (etwa das 10-Fache zwischen Mensch und Affen). Daher wurden bei Dosen, die 120 mg beim Menschen entsprechen, keine toxischen Wirkungen festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat
Kaliumchlorid
Calciumchlorid-Dihydrat
Magnesiumchlorid-Hexahydrat
Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

42 Monate

Hinweise zur vorübergehenden Aufbewahrung

Die Qalsody-Durchstechflasche kann im Originalumkarton bis zu 14 Tage bei Raumtemperatur (nicht über 30 °C) gelagert werden.

Ungeöffnete Qalsody-Durchstechflaschen können nach der Entnahme aus dem Kühlschrank ggf. wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden. Ungeöffnete Durchstechflaschen können an maximal 6 Tagen bei Raumtemperatur für maximal 6 Stunden pro Tag aus dem Originalumkarton entnommen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Hinweise zur vorübergehenden Aufbewahrung ungeöffneter Durchstechflaschen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml-Durchstechflasche aus Klarglas Typ I mit Chlorbutyl-Kautschuk-Stopfen und einer Aluminiumversiegelung mit Flip-Off-Kunststoff-Schutzkappe.

Qalsody wird in einer Packung mit 1 Durchstechflasche geliefert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Vorbereitung und intrathekale Anwendung von Tofersen muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Anweisungen zur Vorbereitung der Durchstechflasche:

- Die gekühlte Durchstechflasche sollte vor der Anwendung ohne Verwendung einer externen Wärmequelle auf Raumtemperatur (25 °C) erwärmt werden.
- Die Durchstechflasche sollte nicht geschüttelt werden.
- Qalsody enthält keine Konservierungsmittel. Nach dem Aufziehen in die Spritze sollte die Lösung sofort (innerhalb von 4 Stunden nach der Entnahme aus dem Kühlschrank) bei Raumtemperatur verabreicht werden, andernfalls ist die Lösung zu verwerfen.
- Vor der Entnahme aus der Durchstechflasche sollte die Lösung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Die Lösung sollte im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln sein. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und farblos bis leicht gelb ist. Ist dies nicht der Fall, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1783/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Mai 2024

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUßERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Zur weiteren Untersuchung der Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von Tofersen in der Behandlung von SOD1-ALS soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die finalen Ergebnisse der andauernden Langzeit-Verlängerungsstudie 233AS102 vorlegen.	Bis 30. September 2025
Zur weiteren Untersuchung, ob eine Tofersen-Behandlungseinleitung bei präsymptomatischen <i>SOD1</i> -ALS-Patienten die klinisch manifeste ALS (CMALS) verzögern oder sogar verhindern kann. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll die finalen Ergebnisse der Phase 3-Studie an Patienten mit klinisch präsymptomatischer SOD1-ALS (ATLAS-Studie 233AS303) vorlegen.	Bis 31. Dezember 2028
Zur weitergehenden Beurteilung des Varianten-spezifischen Überlebens. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird die finalen Ergebnisse der deskriptiven integrierten Analyse der Krankheitsdauer (Überleben) nach <i>SOD1</i> Varianten-Typ bei Tofersen-behandelten (Studie 101/102; Krankheitsregistern) Patienten gegenüber Patienten, die nicht mit Tofersen behandelt wurden (Krankheitsregister, Daten zum natürlichen Verlauf / Literatur), vorlegen.	Bis 30. Juni 2027
Zur weiteren Beurteilung der langfristigen Sicherheit von Tofersen bei Patienten mit SOD1-ALS soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Register-basierte Beobachtungsstudie 233AS401 durchführen und die Ergebnisse einreichen, wie im vereinbarten Protokoll festgelegt.	Jährlich (mit der jährlichen Neubeurteilung)
Um eine angemessene Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tofersen in der Behandlung von Patienten mit SOD1-ALS sicherzustellen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen jährliche Aktualisierungen jeglicher neuer Information bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit von Tofersen übermitteln.	Jährlich (mit der jährlichen Neubeurteilung)

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Qalsody 100 mg Injektionslösung
Tofersen

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 15 ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Tofersen (6,7 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriummonohydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intrathekale Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1783/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Qalsody 100 mg Injektionslösung
Tofersen
Intrathekale Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mg/15 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Informationen für Patienten

Qalsody 100 mg Injektionslösung Tofersen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel gegeben wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Qalsody und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Qalsody beachten?
3. Wie ist Qalsody anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Qalsody aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Qalsody und wofür wird es angewendet?

Qalsody enthält den Wirkstoff Tofersen, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als *Antisense-Oligonukleotide* bezeichnet werden.

Dieses Arzneimittel wird bei Erwachsenen zur Behandlung eines Typs der *amyotrophen Lateralsklerose* (ALS) angewendet, der durch Mutationen (Veränderungen) in einem Gen namens *SOD1* verursacht wird.

Die durch Mutationen im *SOD1*-Gen verursachte ALS ist eine seltene Form der Motoneuronenerkrankung, welche die Nervenzellen im Gehirn und Rückenmark betrifft. Mutationen im *SOD1*-Gen führen zur Anhäufung einer toxischen Form des SOD1-Proteins. Dies hat die Zerstörung von Motoneuronen (Nervenzellen, die für das Senden von Impulsen an die Muskeln zuständig sind) zur Folge, was zu Muskelschwäche und Muskelschwund führt und auch die Muskeln betrifft, die für das Atmen und Schlucken zuständig sind.

Qalsody verringert die Anhäufung von SOD1-Protein. Dies trägt dazu bei, die Zerstörung von Motoneuronen zu verhindern und kann den Verlust der Muskelkraft verlangsamen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Qalsody beachten?

Qalsody darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie **allergisch gegen Tofersen** oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie mit dieser Behandlung beginnen, wenn dies auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Es besteht ein Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen nach der Anwendung von Qalsody mittels Lumbalpunktion (siehe Abschnitt 3). Dies kann Kopfschmerzen, Rückenschmerzen und Infektionen umfassen.

Es liegt eine kleine Anzahl von Berichten über Patienten vor, die nach der Verabreichung von Qalsody eine Entzündung des Rückenmarks (*Myelitis*) oder eine Reizung oder Verletzung der Nervenwurzeln (*Radikulitis*) entwickelt haben. Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel müssen Sie über die Symptome dieser Erkrankungen Bescheid wissen. Siehe *Schwerwiegende Nebenwirkungen* in Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage.

Es liegt eine kleine Anzahl von Berichten über Patienten vor, die während der Behandlung mit Qalsody eine Schwellung des Sehnervs im Auge (*Papillenödem*) und/oder eine Erhöhung des Drucks um das Gehirn (*erhöhter Hirndruck*) entwickelt haben. Siehe *Schwerwiegende Nebenwirkungen* in Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage.

Untersuchungen vor der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung wird bei Ihnen möglicherweise eine **Urinuntersuchung** (zur Kontrolle der Nierenfunktion) und eine **Blutuntersuchung** (zur Überprüfung der Gerinnungsfähigkeit Ihres Blutes) durchgeführt. Diese Untersuchungen werden gemacht, weil andere Arzneimittel aus der gleichen Gruppe wie Qalsody die Nieren und die Zellen im Blut, die zur Blutgerinnung beitragen, beeinträchtigen können. Diese Untersuchungen sind möglicherweise nicht jedes Mal erforderlich, wenn Sie Qalsody erhalten.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden. Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

Anwendung von Qalsody zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Schwangerschaft

Die Anwendung von Qalsody während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Ihr Arzt wird Ihnen bei der Entscheidung helfen, ob Sie das Stillen fortsetzen oder eine Behandlung mit Qalsody beginnen sollen. Ihr Arzt wird den möglichen Nutzen der Behandlung für Sie gegen den Nutzen des Stillens für Ihr Kind abwägen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Führen Sie kein Fahrzeug oder bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie unter Qalsody eine Veränderung Ihres Sehvermögens bemerken.

Qalsody enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 52 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 15 ml. Dies entspricht 3 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Qalsody enthält Kalium

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, aber weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro 15 ml-Dosis, d. h., es ist nahezu „kaliumfrei“.

3. Wie ist Qalsody anzuwenden?

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg Tofersen. Die ersten drei Dosen werden im Abstand von jeweils 14 Tagen an Tag 1, Tag 15 und Tag 29 der Behandlung gegeben. Danach wird Qalsody alle 28 Tage gegeben.

Dieses Arzneimittel wird Ihnen als intrathekale (d. h. in die das Rückenmark umgebende Flüssigkeit) Injektion in den unteren Rücken gegeben (mittels Lumbalpunktion). Dazu wird eine Nadel in den Raum um das Rückenmark herum eingeführt. Dies wird von einem Arzt mit Erfahrung in der Durchführung von Lumbalpunktionen vorgenommen.

Wie lange wird Qalsody angewendet?

Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, wie lange Sie mit Qalsody behandelt werden müssen. Brechen Sie die Behandlung mit Qalsody nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie eine Injektion von Qalsody versäumen

Wenn Sie eine Dosis von Qalsody versäumt haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, damit sie so bald wie möglich nachgeholt werden kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Während oder nach der Verabreichung von Qalsody können mit der Lumbalpunktion zusammenhängende Nebenwirkungen auftreten. Diese Nebenwirkungen können Kopfschmerzen, Rückenschmerzen und Infektion umfassen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Qalsody behandelt wurden, waren eine Entzündung des Rückenmarks (*Myelitis*) oder eine Reizung oder Verletzung von Nervenwurzeln (*Radikulitis*). Häufige Symptome sind:

- Schwäche
- Taubheitsgefühl
- anormale Empfindungen (Nadelstiche)
- Schmerzen.

Es wurde auch über eine Schwellung des Nerven, der die Augen mit dem Gehirn verbindet (*Papillenödem*) und über einen erhöhten Druck im Gehirn (erhöhter Hirndruck) berichtet. Ein Papillenödem kann durch erhöhten Hirndruck entstehen. Häufige Symptome sind:

- verschwommenes Sehen
- Doppeltsehen
- Sehverlust
- Kopfschmerzen.

Es wurde über eine Entzündung der Hirnhaut, die Gehirn und Rückenmark umhüllt, (*aseptische Meningitis oder Meningitis durch chemische Substanzen*) berichtet. Dies ist nicht auf eine Infektion zurückzuführen. Häufige Symptome sind:

- Kopfschmerzen
- Fieber
- Nackensteifigkeit
- Übelkeit
- Erbrechen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn eines der oben genannten Symptome bei Ihnen auftritt.

Andere Nebenwirkungen

Sehr häufig (*kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen*)

- Schmerzen (Rückenschmerzen, Schmerzen in den Armen oder Beinen)
- Müdigkeit
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- Fieber
- Anstieg der Proteine und/oder der weißen Blutkörperchen in der Flüssigkeit, die das Gehirn und das Rückenmark umgibt

Häufig (*kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen*)

- Muskelsteifigkeit
- Nervenschmerzen, einschließlich Brennen, Stechen und Nadelstich-artige Empfindungen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome oder neue Symptome feststellen, die Sie beunruhigen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Qalsody aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Teilchen in der Lösung oder wenn die Flüssigkeit in der Durchstechflasche nicht klar und farblos ist.

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Qalsody-Durchstechflasche kann im Originalumkarton bis zu 14 Tage bei Raumtemperatur (nicht über 30 °C) gelagert werden.

Ungeöffnete Qalsody-Durchstechflaschen können nach der Entnahme aus dem Kühlschrank ggf. wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden. Ungeöffnete Durchstechflaschen können an maximal 6 Tagen bei Raumtemperatur für maximal 6 Stunden pro Tag aus dem Originalumkarton entnommen werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Qalsody enthält

- Der Wirkstoff ist Tofersen.
- Jede 15 ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Tofersen.
- Jeder ml enthält 6,7 mg Tofersen.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriummonohydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Qalsody aussieht und Inhalt der Packung

Qalsody ist eine klare, farblose bis leicht gelbe Injektionslösung.
Jeder Umkarton von Qalsody enthält eine Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

ТП БЪЛГАРИЯ
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: + 356 21337008

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: + 30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.