

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Qalsody 100 mg süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 15 ml viaal sisaldab 100 mg toferseeni (*tofersenum*).

Üks ml sisaldab 6,7 mg toferseeni.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 15 ml viaal sisaldab 52 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus

Selge, värvitu kuni kergelt kollane lahus, mille pH on 6,7...7,7.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Qalsody on näidustatud täiskasvanutele superoksiidi dismutaas 1 (SOD1) geeniga seotud amüotroofilise lateraalskleroosi (ALS) raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi toferseeni tohib alustada ainult arst, kellel on ALS-i ravimise kogemus.

Qalsodyt tohib manustada ainult lumbaalpunktsiooni tegemises kogenud tervishoiutöötaja või tema juhendamisel.

Annustamine

Soovitav annus on 100 mg toferseeni ravikorra kohta.

Ravi toferseeni tuleb alustada 3 küllastusannusega, mis manustatakse 14-päevaste intervallidega.

Seejärel tuleb iga 28 päeva järel manustada säilitusannus.

Vahelejäänud või hilinevad annused

Kui teine küllastusannus jääb vahele või hilineb, tuleb toferseeni manustada võimalikult kiiresti ning kolmas küllastusannus tuleb manustada 14 päeva hiljem.

Kui kolmas küllastusannus jääb vahele või hilineb, tuleb toferseeni manustada võimalikult kiiresti ning esimene säilitusannus tuleb manustada 28 päeva hiljem.

Kui säilitusannus jääb vahele või hilineb, tuleb toferseeni manustada võimalikult kiiresti. Järgmised säilitusannused tuleb manustada pärast viimast annust iga 28 päeva järel.

Ravi kestus

Ravi jätkamise vajadust tuleb hinnata regulaarselt ja individuaalselt, sõltuvalt patsiendi kliinilisest pildist ja ravivastusest.

Erirühmad

Eakad

Toferseeni kasutamise kogemus eakatel on piiratud. Kuid olemasolevate kliiniliste andmete põhjal on toferseeni efektiivsus ja ohutus eakatel eeldatavasti samasugused kui teistes uuritud vanuserühmades. Toferseeni manustamisel ei ole ilmnenud tõendeid, mis toetaksid vanusel põhinevaid annuse erisusi.

Neerukahjustus

Toferseeni kasutamist neerukahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

Maksakahjustus

Toferseeni kasutamist maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

Lapsed

Qalsody ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Qalsody on intratekaalseks kasutamiseks lumbaalpunktsiooni teel.

- Intratekaalne juurdepääs on soovitatav rajada enne viaalilt plastkorgi eemaldamist ja toferseeni annuse süstlasse tõmbamist.
- Vahetult enne manustamist tuleb viaali plastkork eemaldada ja toferseen viaalist süstlasse tõmbamiseks kinnitada süstlale mitte-spinaalanesteesianõel. Viaalist vajaliku 15 ml (vastab 100 mg-le) annuse võtmiseks sisestatakse süstlanõel läbi viaali lukustusrõnga keskosaks.
 - Qalsodyt ei tohi lahjendada.
 - Välisfiltrite, sealhulgas bakterite- või osakestefiltri kasutamine ei ole vajalik.
- Enne toferseeni manustamist on soovitatav lumbaalpunktsiooni nõela abil eemaldada ligikaudu 10 ml tserebrospinaalvedelikku (liikvorit).
- Toferseen manustatakse lumbaalpunktsiooni nõela kaudu intratekaalse boolussüstena 1...3 minuti jooksul.

Protseduuriks valmistumise juhised

- Võib kaaluda sedatsiooni, kui selleks on patsiendi kliinilise seisundi järgi olemas näidustus.
- Võib kaaluda toferseeni intratekaalset manustamist piltdiagnostilise kontrolli all, kui selleks on patsiendi kliinilise seisundi järgi olemas näidustus.
- Enne katekorgi eemaldamist viaali alumiiniumist lukustusrõngalt tuleb veenduda patsiendi valmisolekus. Avamata viaali võib külmkappi tagasi panna; lubatud aeg kokku vt lõik 6.4.
- Protseduuri tõsiste tüsistuste vältimiseks tuleb patsienti enne ja pärast intratekaalset süsti hinnata lumbaalpunktsiooniga seotud võimalike häirete suhtes.

Pärast süstimist on soovitatav rakendada tavapärast lumbaalpunktsioonijärgset ravi ja hooldust.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Lumbaalpunktsiooni protseduur

Lumbaalpunktsiooni protseduuri käigus esineb kõrvaltoimete (nt peavalu, seljavalu, lumbaalpunktsiooni järgne sündroom, infektsioon) tekkimise risk.

Müeliit ja/või radikuliit

Toferseeniga ravitud patsientidel on teatatud rasketest müeliidi ja radikuliidi juhtudest. Kui tekivad nimetatud kõrvaltoimetele viitavad sümptomid, tuleb patsienti diagnostiliselt hinnata ja rakendada standardravi meetodeid.

Intrakraniaalse rõhu tõus ja/või papilliödeem

Toferseeniga ravitud patsientidel on teatatud rasketest intrakraniaalse rõhu tõusu ja papilliödeemi juhtudest. Kui tekivad nimetatud kõrvaltoimetele viitavad sümptomid, tuleb patsienti diagnostiliselt hinnata ja rakendada standardravi meetodeid.

Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

Pärast subkutaanselt või intravenoosselt manustatavate antisenss-oligonukleotiidide manustamist on täheldatud trombotsütopeeniat ja hüübimishäireid, sealhulgas ägedat rasket trombotsütopeeniat. Kui see on kliiniliselt näidustatud, on soovitatav enne toferseeni manustamist teha laboratoorsed analüüsid trombotsüütide ja hüübimise hindamiseks.

Renaalne toksilisus

Pärast subkutaanselt ja intravenoosselt manustatavate antisenss-oligonukleotiidide manustamist on täheldatud renaalset toksilisust. Kui see on kliiniliselt näidustatud, on soovitatav teha uriinianalüüs valgule (kasutades eelistatavalt esimesest hommikusest uriinist võetud proovi). Kui uriini valgusisaldus on püsivalt suurenenud, tuleb kaaluda edasisi uuringuid.

Abiained

Natrium

Ravim sisaldab 52 mg naatriumi ühes 15 ml annuses, mis on võrdne 3%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Kaalium

Ravim sisaldab kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg) 15 ml annuses, st on põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud.

Toferseeni manustamist koos muude intratekaalsete ravimpreparaatidega ei ole uuritud ja nende kombinatsioonide ohutus ei ole teada.

Toferseen ei indutseeri ega inhibeeri CYP450-vahendatud oksüdatiivset metabolismi; seega ei tohiks sellel olla koostoimeid neid metaboolseid radu läbivate muude ravimpreparaatidega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Toferseeni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Katsed loomadel, kelle kehas toferseen ei ole farmakoloogiliselt aktiivne, ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Toferseeni ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Puuduvad andmed toferseeni kasutamise kohta inimesel imetamise ajal. Olemasolevad farmakodünaamilised andmed loomadel on näidanud, et toferseen eritub piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine / mitte alustamine toferseeniga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed toferseeni toime kohta inimese fertiilsusele. Loomadega tehtud toksilisuse uuringud ei näita toferseeni kahjulikku toimet isas- ega emasloomade fertiilsuselet (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toferseen mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Patsiente tuleb hoiatada, et kui neil tekivad toferseeni kasutamise ajal nägemishäired, tuleb neil vältida autojuhtimist ja masinate kasutamist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Toferseeniga ravitud osalejatel teatatud tõsised kõrvaltoimed olid müeliit (4,1%), intrakraniaalse rõhu tõus ja/või papillödeem (2,7%), radikuliit (1,4%) ja aseptiline meningiit (1,4%). Toferseeniga ravitud osalejatel, kes said 100 mg (n = 147), olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed valu (68,7%), artralgia (36,7%), väsimus (30,6%), leukotsüütide arvu suurenemine liikvoris (27,9%), valgusisalduse suurenemine liikvoris (26,5%), müalgia (22,4%) ja pürekcia (20,4%).

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside kaupa järgmiste sageduskategooriate järgi. Väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed uuringus 101 ja uuringus 102 Qalsodyga ravitud osalejatel

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Närvisüsteemi häired	Leukotsüütide arvu suurenemine liikvoris [*]	Väga sage
	Valgusisalduse suurenemine liikvoris	Väga sage
	Papilliödeem [‡]	Sage
	Neuralgia	Sage
	Aseptiline meningiit ^{††}	Sage
	Radikuliit [†]	Sage
	Müeliit [§]	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Väga sage
	Müalgia	Väga sage
	Muskuloskeetaalne jäikus	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu ^{‡‡}	Väga sage
	Väsimus	Väga sage
	Püreaksia	Väga sage

* Leukotsüütide arvu suurenemine liikvoris hõlmab eelistermineid leukotsüütide arvu suurenemine liikvoris ja pleotsütoos.

† Radikuliit hõlmab eelistermineid radikulopaatia ja lumbaalne radikulopaatia.

‡ Papilliödeem hõlmab eelistermineid papilliödeem ja intrakraniaalse rõhu tõus. Vt arutelu osas „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

§ Müeliit hõlmab eelistermineid müeliit, transversaal müeliit ja neurosarkoidoos. Vt arutelu osas „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

†† Aseptiline meningiit hõlmab eelistermineid keemiline meningiit ja aseptiline meningiit. Vt arutelu osas „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

‡‡ Valu hõlmab eelistermineid valu, seljavalu ja jäsemevalu.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lumbaalpunktsiooni protseduur

Seoses toferseeni manustamisega lumbaalpunktsiooni teel on täheldatud kõrvaltoimeid. Sagead lumbaalpunktsiooniga seotud kõrvaltoimed on peavalu, seljavalu, lumbaalpunktsiooni järgne sündroom, infektsioon. Need nähud vastasid esinemissageduselt ja raskusastmelt lumbaalpunktsiooni korral eeldatavalt tekkivatele nähtudele.

Müeliit ja/või radikuliit

Kliinilistes uuringutes teatati 6 (4,1%) osalejal, kes said 100 mg toferseeni, tõsistest müeliidi juhtudest. Enne müeliidi tekkimist oli saadud 5 kuni 58 annust toferseeni. Neli osalejat olid sümptomaatilised ja 2 osalejat olid asümptomaatilised. Kõigil 6 osalejal oli magnetresonantstomograafias (MRT) selle nähuga seotud kõrvalekalle. Kaks osalejat katkestas ravi ja kõrvaltoime möödus. Ülejäänud 4 osaleja puhul ei olnud ravi katkestamine kõrvaltoime tõttu vajalik (vt lõik 4.4).

Kahel (1,4%) toferseeni 100 mg annust saanud osalejal teatati tõsistest radikuliidi juhtudest. Enne radikuliidi tekkimist olid osalejad saanud 1 kuni 24 annust toferseeni. Mõlemad juhud olid sümptomaatilised. Ühel osalejal olid MRT-s nähuga seotud kõrvalekalded ja ühel osalejal oli MRT normaalne. Ükski osaleja ravi ei katkestanud ja kõrvaltoimed möödusid ühel osalejal järelnähtudega ja teisel järelnähtudeta (vt lõik 4.4).

Intrakraniaalse rõhu tõus ja/või papilliödeem

Neljal (2,7%) toferseeni 100 mg annust saanud osalejal teatati tõsistest intrakraniaalse rõhu tõusu ja/või papilliödeemi juhtudest. Enne intrakraniaalse rõhu tõusu ja/või papilliödeemi tekkimist saadud toferseeni annuste arv oli 7 kuni 18 annust. Kõik 4 intrakraniaalse rõhu tõusu ja/või papilliödeemi nähtu olid sümptomaatilised. Neljal osalejal nähuga seotud MRT leide ei olnud. Üks reaktsioon põhjustas lõpuks toferseeni kasutamise alaliseks katkestamist, üks reaktsioon põhjustas toferseeniga saadava ravi katkestamist. Kõik reaktsioonid allusid standardravile (vt lõik 4.4).

Aseptiline või keemiline meningiit

Kahel (1,4%) toferseeni 100 mg annust saanud osalejal teatati tõsistest aseptilise või keemilise meningiidi reaktsioonidest. Enne aseptilise või keemilise meningiidi tekkimist saadud toferseeni annuste arv oli 5 kuni 7 annust. Mõlemad aseptilise või keemilise meningiidi reaktsioonid olid sümptomaatilised. Ühel osalejal nähuga seotud MRT leide ei olnud. Üks osaleja katkestas toferseenravi, teine mitte.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ei ole toferseeniga seotud üleannustamise juhtusid registreeritud.

Üleannustamise korral tuleb rakendada toetavat ravi, sealhulgas konsulteerida tervishoiutöötajaga ning jälgida hoolikalt patsiendi kliinilist seisundit.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemi toimivad ained, ATC-kood: **N07XX22**

SOD1-ALS on peamiselt autosoomne dominantne haigus, mida põeb ligikaudu 2% ALS-iga patsientidest. Geeni SOD1 mutatsioonid põhjustavad valgu SOD1 toksilise vormi kuhjumist. On tuvastatud ALS-iga seotud rohkem kui 200 kordumatut SOD1 mutatsiooni, haiguse mediaankestusega ligikaudu 2,3 aastat.

Toimemehhanism

Inimese geen SOD1 kodeerib rohket dimeerset ensüümi, vase/tsingi superoksiidi dismutaasi (Cu/ZnSOD ehk SOD1), mis katalüüsib superoksiidi (O_2^-) transmutatsiooni hapnikuks (O_2) ja vesinikperoksiidiks (H_2O_2). SOD1-ALS-iga patsientidel põhjustavad geeni SOD1 mutatsioonid valgu SOD1 toksilise vormi kuhjumist, mille tagajärjel tekivad aksonite kahjustused ja närvirakkude degeneratsioon.

Toferseen on antisenss-oligonukleotiid (ASO), mis on inimese SOD1 mRNA 3' transleerimata piirkonna (3'UTR) osaga komplementaarne ja seondub mRNA-ga Watsoni-Cricki aluspaardumise (hübriidsatsiooni) teel. Toferseeni sugulas-mRNA-ga hübriidsatsiooni tulemusel toimub SOD1 mRNA RNAas H vahendatud lagunemine, mis vähendab sünteesitavat valgu SOD1 kogust.

Farmakodünaamilised toimed

Valgu SOD1 kogusisaldus liikvoris

SOD1 kogusisaldust liikvoris mõõdeti uuringu 101 C-osas (VALOR) ja uuringus 102 kui kaudset sihtmärgiga seondumise määra.

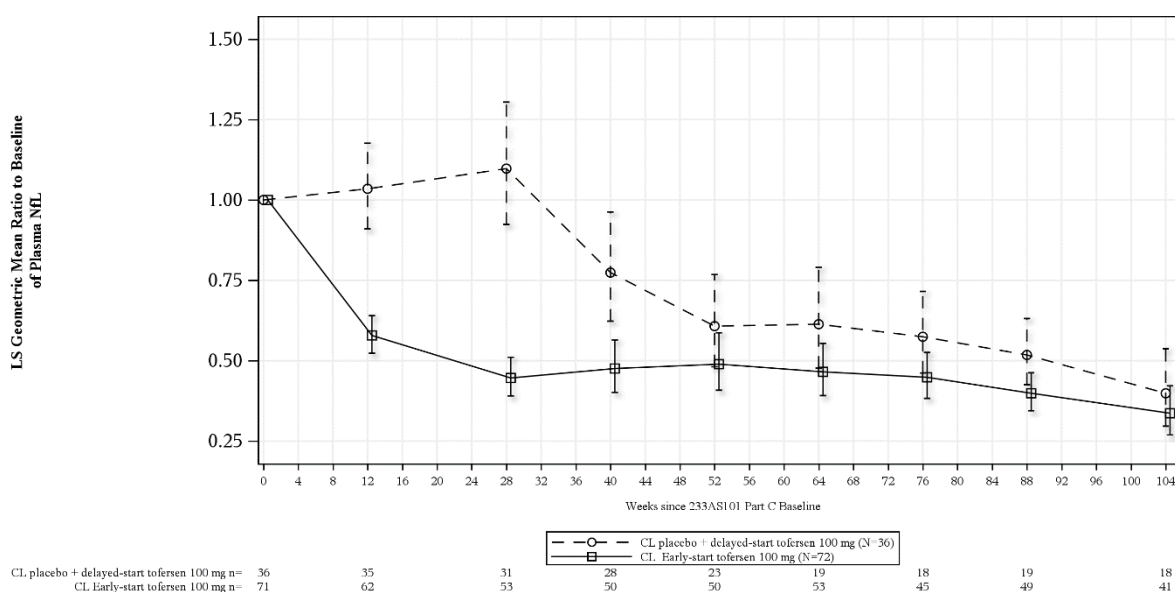
Uuringu 101 osa C 28. nädalal täheldati toferseeniga ravitud rühmal valgu SOD1 kogusisalduse vähenemist liikvoris 35% võrra (geomeetiline keskmine suhe ravieelsega) võrreldes vastavate platseebot saanud patsientide 2%-lise langusega võrreldes ravieelsega ITT populatsioonis (geomeetriliste keskmiste suhete erinevus toferseeni ja platseebo vahel: 34% (95% usaldusvahemik: 23%; 43%); nominaalne $p < 0,0001$). Liikvori SOD1 kogusisaldus vähenes kuni ligikaudu 56. päevani, pärast seda jäi aja jooksul püsima.

Biomarker neurofilamentide kergete ahelate (NfL) sisaldus vereplasmas

Vereplasma neurofilamentide kergete ahelate (NfL) sisaldust mõõdeti uuringu 101 C-osas (VALOR) ja uuringus 102 aksonite kahjustust ja närvirakkude degeneratsiooni näitava biomarkerina.

Uuringu 101 osa C 28. nädalal oli toferseeniga ravitud osalejatel (ITT) keskmine plasma NfL-i sisaldus vähenenud 55% (geomeetriline keskmine suhe ravieelsega) võrreldes platseeborühma 12%-lise suurenemisega (geomeetriliste keskmiste suhete erinevus toferseeni ja platseebo vahel: 60% (95% usaldusvahemik: 51%; 67%); nominaalne $p < 0,0001$). Plasma NfL-i sisaldused vähenesid kuni ligikaudu 113. päevani, pärast seda jäid aja jooksul püsima. NfL-i vähenemised liikvoris olid kooskõlas täheldatud vähenemistega plasmas.

Joonis 1. Uuringu 101 osa C ja uuring 102: plasma NfL-i sisalduse kohandatud geomeetriline keskmine suhe ravieelsega ITT populatsioonis uuringunädalate kaupa



Lühendid: NfL = neurofilamentide kerged ahelad; ANCOVA = kovariatsioonanalüüs; MI = mitmene imputeerimine; LS = vähimruut.

Märkus 1. Ravieelne väärtus on määratletud kui 1. päeva väärtus enne uuringuravimi saamist. Kui 1. päeva väärtus puudub, kasutatakse ravieelse väärtusena olemasolevat (sh sõelumisviisi) väärtust, mis on saadud enne esimest annust ja sellele ajaliselt kõige lähemal.

Märkus 2. Kvantifikatsiooni alampiirist (*below limit of quantitation*, BLQ) väiksemate väärtuste korral kasutati arvutustes poolt kvantifikatsiooni alampiiri väärtusest (*lower limit of quantitation*, LLOQ; 4,9 pg/ml). Puuduvate andmete korral kasutati mitmest imputeerimist.

Märkus 3. ITT analüüs põhineb loomulike logaritmiliselt teisendatud andmetega ANCOVA mudelil. Mudel hõlmab vastavate ravieelsete väärtuste kovariante, st logaritmilist väärtust, ravieelset haiguse kestust alates sümptomite tekkest ning rüsuoli või edaravooni kasutamist.

Märkus 4. Allolevas tabelis on esitatud igal visiidiil täheldatud mittepuuduvate andmetega osalejate arv.

Südame elektrofüsioloogia

Uuringu 101 osas C olid EKG näitajad ja väärtused toferseeni 100 mg rühmas ($n = 41$) samasugused kui platseebo rühmas ($n = 34$). EKG anomaaliade tekkesagedus oli toferseeni rühmas suurem kui platseebo rühmas: toferseeni rühmas ilmnes Fridericia valemi järgi korrigeeritud QT-intervalli (QTcF) pikenemine ravieelsega võrreldes $> 30...60$ ms võrra 8 osalejal (11,3%), platseebo rühmas 2 osalejal (5,6%). Selle lahknevuse kliiniline olulisus ei ole teada. Ühelgi osalejal ei toferseeni ega platseebo rühmas ei pikenenud QTcF ravieelsega võrreldes > 60 ms, ja pärast uuringuravi alustamist ei pikenenud ühelgi osalejal QTcF > 480 ms.

Immunogeensus

Ravimivastaseid antikehi (*anti-drug antibody*, ADA) esines väga sageli. Ravimivastaste antikehade mõju efektiivsusele või ohutusele ei täheldatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Toferseeni efektiivsust hinnati 28-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus (uuring 101, osa C) 23 kuni 78 aasta vanustel osalejatel, kellel oli ALS-ile omane nõrkus ja kesklaboris kinnitatud SOD1 mutatsioon. Ükskorda kaheksa (108) osalejat randomiseeriti suhtega 2 : 1 saama 24 nädala jooksul raviks kas toferseeni 100 mg või platseebot (3 küllastusannust ja 5 säilitusannust). Hinnati 42 kordumatut SOD1 mutatsiooni, kõige sagedamad olid p.Ile14Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) ja p.His47Arg (n = 5). Samaaegset ravi rilusooli ja/või edaravooniga lubati jätkata osalejatel, kes olid ravimit saanud stabiilses annuses vastavalt vähemalt 30 või 60 päeva enne uuringuravi algust.

Üldise ravikavatsusega (*intent to treat*, ITT) populatsiooni ravieelsed haiguse karakteristikud olid toferseeniga ravitud osalejatel (n = 72) ja platseebot saanud osalejatel (n = 36) üldiselt sarnased, ravieelne ALS-i funktsionaalse hindamise muudetud skaala (*Functional Rating Scale-Revised*, ALSFRS-R) koguskoor oli toferseeni rühmas 36,9 (standardhälve: 5,9) ja platseeborühmas 37,3 (standardhälve: 5,81). Toferseeni rühmas oli lühem mediaanne aeg sümptomite tekkimisest (11,4 kuud; vahemik: 1,7; 145,7) võrreldes platseeborühmaga (14,6 kuud; vahemik: 2,4; 103,2) ja suurem mediaanne ravieelne NfL-i plasmasisaldus (78,5 pg/ml; vahemik 5 kuni 329) võrreldes platseeborühmaga (64,6 pg/ml; vahemik: 8 kuni 370).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ALSFRS-R-i koguskoori muutus võrreldes ravieelsega 28. nädalaks. Tulemused olid arvuliselt toferseeni kasuks, kuid ei olnud statistiliselt olulised (ITT populatsioon: toferseeni-platseebo kohandatud keskmine erinevus [95% CI]: 1,4 [-1,3; 4,1]). 28. nädala jooksul täheldati suuremaid numbrilisi erinevusi patsientide vahel kelle toferseeni ja platseebo, NfL algväärtused olid üle mediaani [keskmine erinevus (95% CI) 3,9, (-1,0;8,9)] võrreldes patsientidega, kelle NfL algväärtused olid alla mediaani [0,6, (-1,3,4,2)]. Teised kliinilised tulemused ei saavutanud samuti statistilist olulisust.

Pikaajaliseks järelkontrolliks oli uuringu 101 osa C läbinud osalejatel võimalus liituda avatud jätku-uuringuga (uuring 102), kus kõik osalejad said 100 mg toferseeni. Uuringusse 102 kaasati kokku 95 osalejat (88%): varase alustamise rühmast (uuringu 101 osas C toferseeni rühma randomiseeritud osalejad) n = 63 ja platseebo / hilise alustamise rühmast (uuringu 101 osas C platseeborühma randomiseeritud osalejad) n = 32. Lõpliku integreeritud analüüsi ajaks oli uuringu 102 läbinud 33,3% (12/36) platseebo/hilise alustamise rühma osalejatest ja 47,2% (34/72) varase alustamise rühma osalejatest; kahe uuringu võimaliku järelkontrolli mediaan oli 4,9 aasta jooksul (vahemik: 3,6 kuni 5,4 aastat). Toferseeniga varem alustamine (varase alustamise rühm) oli seotud suundumustega ALSFRS-R-i, eeldatava vitaalkapatsiteedi (*slow vital capacity*, SVC) protsendi ja käsidünamomeetri (*hand-held dynamometer*, HHD) megaskoori vähenemisele võrreldes platseebo / toferseeniga hiljem alustamise rühmas (hilise alustamise rühm), ehkki erinevused ei olnud statistiliselt olulised.

Toferseeniga varem alustamine (varase alustamise rühm) oli seotud surma või püsiva ventilatsioonivajaduse riski (HR [95% usaldusvahemik]: 0,64 [0,28; 1,46]) ja surma riski (HR [95% usaldusvahemik]: 0,52 [0,20; 1,36]) ilmse vähenemisega. Mediaanaeg juhtude tekkeni ei olnud hinnatav, kuna neid täheldati piiratud arvul. Uuringu 101 osa C ja uuringu 102 integreeritud analüüsiga hõlmatud osalejate seas, kellel oli suurem tõenäosus haiguse kiiremaks progresseerumiseks (plasma ravieelse NfL-i sisalduse põhjal), oli mediaanaeg surma või püsiva ventilatsioonivajaduseni varase alustamise rühmas 253,6 nädalat ja platseebo / hilise alustamise rühmas 76,0 nädalat.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama toferseeniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta ALS-i korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ravimpreparaat on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet. Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Toferseeni intratekaalselt manustatud üksiku ja mitme annuse farmakokineetikat iseloomustati SOD1 mutatsiooniga ALS-iga täiskasvanud osalejate plasma ja liikvori ning kliinilise uuringu ajal surnud osalejate (n=3) lahangukudedes põhjal.

Imendumine

Liikvori maksimaalne väikseim kontsentratsioon tekkis kolmanda annusega, mis oli küllastusperioodi viimane. Igakuise annustamise korral pärast küllastusfaasi oli kumuleerumine vähene või puudus; kumuleerumise määr paistab olevat väiksem kui kahekordne. Toferseen liigub liikvorist kiiresti süsteemsesse vereringesse, pärast intratekaalset (i.t.) manustamist oli mediaanaeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni (T_{max}) vahemikus 2 kuni 6 tundi. Pärast igakuist säilitusannuste manustamist ei ilmnunud plasmaekspositsiooni näitajates (C_{max} ja AUC) kumuleerumist.

Jaotumine

Intratekaalselt manustatud toferseen jaotus ulatuslikult kesknärvisüsteemis, saavutades sihtmärgiks olevates seljaaju kudedes terapeutilised väärtused. Pärast esimest annust oli plasma AUC mediaanväärtus 100 mg puhul (uuringu 101 C-osa andmed) 13 973,1 ng/ml*h; maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) mediaan oli 824,3 ng/ml, mis saabus 4...6 tundi pärast annuse manustamist. Uuringutes 101 ja 102 oli jaotusruumala mediaan plasmas hinnanguliselt 48,7 l (124% CV); ning oli 100 mg annuse rühmas 43,0 l (123% CV). Farmakokineetika analüüs näitab, et intratekaalselt manustatud toferseen jaotub ulatuslikult kesknärvisüsteemi kudedesse ja viiakse liikvorist kiiresti süsteemsesse vereringesse.

Seonduvus plasmavalkudega

Kliiniliselt olulise ja suurema plasmakontsentratsiooni (0,1 ja 3 µg/ml) korral seondub toferseen ulatuslikult inimese plasmavalkudega (seondub $\geq 98\%$), mis piirab glomerulaarfiltratsiooni ja vähendab toimeaine eritumist uriiniga. Tõenäosus konkureerivast plasmavalkudega seonduvusest tingitud omavahelisteks koostoimeteks on väga väike.

Biotransformatsioon

Toferseen metaboliseerub eksonukleaasi (3'- ja 5') vahendatud hüdrolyüsi teel ja ei ole CYP450 ensüümide substraat, inhibiitor ega indutseerija.

Eritumine

Toferseen eritub eeldatavasti peamiselt muutumatul kujul ja metaboliitidena uriiniga. Kuigi inimesel ei ole võimalik kesknärvisüsteemis poolväärtusaega mõõta, mõõdeti keskmist terminaalset poolväärtusaega jaava makaakide KNS-i koes ning leiti, et see on 31 kuni 40 päeva. Plasmakliirensi mediaan oli uuringutes 101 ja 102 osalejatel hinnanguliselt 8,20 l/h (47,3% CV), ning oli 100 mg annusega 6,02 l/h (48,2% CV).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Liikvoris suureneb intratekaalselt manustatud toferseeni farmakokineetika annusevahemikus 20 mg kuni 100 mg vähem kui annusega proportsionaalselt.

Plasmas suureneb intratekaalselt manustatud toferseeni farmakokineetika annusevahemikus 20 mg kuni 100 mg rohkem kui annusega proportsionaalselt.

Immunogeensus

Ravimivastaste antikehade (ADA) olemasolu paistis plasmakliirensit vähendavat 37,9% võrra.

Erirühmade näitajad

Eakad

Kliinilistes uuringutes toferseeni saanud 166-st patsiendist olid kokku 22 patsienti 65-aastased ja vanemad, sealhulgas 2 patsienti 75-aastased ja vanemad. Neil patsientidel ei täheldatud üldisi erinevusi kliinilises farmakokineetikas, kuid andmed on piiratud.

Neerukahjustus

Toferseeni farmakokineetikat neerukahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

Maksakahjustus

Toferseeni farmakokineetikat maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus

Kartsinogeensusu uuringuid ei ole toferseeni läbi viidud.

Mutageensus

Toferseeni mittekliinilistes genotoksilisuse uuringutes (*in vitro* Ames'i bakterite mutageensusu, *in vitro* kromosoomide aberratsiooni ja *in vivo* hiire mikrotuuma analüüsides) ei leitud tõendeid mutageense toime kohta.

Reproduktsoonitoksilisus

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes manustati toferseeni subkutaanselt hiirtele ja küülikutele. Hiirte fertiilsuse ja embrüo-loote arengu uuringus tekkis suure annuse rühmas (30 mg/kg, mis on > 50 korda suurem ekspositsioon [AUC] kui pärast toferseeni 100 mg annuse manustamist inimesel) isashiirtel minimaalne kuni kerge seemnetorukeste degeneratsioon, seemnetorukeste dilatatsioon, spermatiidide peetumine, epiteelrakkude apoptoos, rakujääkide rohkus munandites ja hüpospermia munandimanustes. Kuid toferseeni seotud kahjulikke toimeid paaritumisele ja sigimisvõimele ega sperma parameetritele ei ilmnenu. Emashiirtel ei ilmnenu toferseeni seotud suuremat ega poegimise enneaegsust, samuti ei ilmnenu kahjulikke toimeid paaritumisele või sigimisvõimele. Hiirtel ja küülikutel ei täheldatud toferseeni seotud kõrvaltoimeid embrüo-loote arengule (rohkem kui 40 korda suuremal kontsentratsioonil võrreldes kontsentratsiooniga inimesel maksimaalse soovitatava annuse korral). Ühes peri-/postnataalses reproduktsooni uuringus hiirtel ei ilmnenu suurima hinnatud annusega (30 mg/kg) kahjulikke toimeid F0 emasloomadel ega kasvu- või arenguprobleeme F1 järglastel. Toferseeni leiti kõigi toferseeni annuseid saanud hiirte piimaproovides. Toferseen ei ole hiirtel ja küülikutel farmakoloogiliselt aktiivne, mis piirab nende uuringute kehtivust, sest neis ei saa hinnata SOD1 allaregulatsiooniga seotud kahjulikke toimeid.

Mitteinimahvidest primaatidega (*non-human primate*, NHP) tehtud 13-nädalases ja 39-nädalases toksikoloogilises uuringus, milles toferseen on farmakoloogiliselt aktiivne, uuriti nii isas- kui emasloomade reproduktiivkudesid mikroskoobiga ega leitud mingeid toimeid reproduktiivkudedele.

Toksikoloogia

Korduvannuste toksilisuse uuringus (9 kuud) oli toferseeni intratekaalne manustamine täiskasvanud jaava makaakidele üldiselt hästi talutav. Erand oli suure annuse rühmas (35 mg; vastab 350 mg-le intratekaalse süsti kohta inimesel) üks emasloom, kellel pärast intratekaalset manustamist tekkisid nahud, nagu lihaste krampid, pea/kaela dorsifleksioon ja opistotonuse taoline lookas seljaga asend. Elektroentsefalogramm (EEG) näitas krampiaktiivsuse puudumist. Korduvannuste kroonilise toksilisuse uuringus olid täheldatava kahjuliku toimeta annused (*no observed adverse effect level*,

NOAEL) hiirtel 150 mg/kg subkutaanselt ja 9 kuu vanustel mitteinimahvidest primaatidel 12 mg intratekaalselt. Kasutades mitteinimahvidest primaate kui kõige tundlikumaid liike, on 12 mg annus konverteeritav inimese ekvivalentannuseks, mis on 120 mg (põhineb primaadi ja inimese liikvorimahu skaleerimisel). Ahvide intratekaalse annuse ja inimese intratekaalse annuse ohutuspiir (1,2-kordne) põhineb inimese ekvivalentannuseks konverteeritud annusel, võttes arvesse liikvorimahu erinevust (mis on inimesel ja ahvidel ligikaudu 10-kordne). Seega ei ilmnenud annuste korral, mis on ekvivalentsed 120 mg-ga inimesel, toksilisi toimeid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumvesinikfosfaat
Kaaliumkloriid
Kaltsiumkloriidihüdraat
Magneesiumkloriidheksahüdraat
Naatriumkloriid
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

60 kuud

Ajutised säilitustingimused

Qalsody viaali võib selle originaalpakendis hoida toatemperatuuril (hoida alla 30 °C) kuni 14 päeva.

Külmkapist väljavõetud avamata Qalsody viaali võib vajaduse korral külmkappi tagasi panna. Avamata viaali võib toatemperatuuril originaalpakendist välja võtta kuni 6 tunniks päevas maksimaalselt 6 päeval.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ravimi avamata viaalide ajutisi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Klorobutüülkummist punnkorgi, alumiiniumümbrise ja eemaldatava plastkattega läbipaistvast I tüüpi klaasist 20 ml viaal.

Qalsody on müügil pakendis, mis sisaldab 1 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Toferseeni ettevalmistamisel ja intratekaalsel manustamisel tuleb järgida aseptika nõudeid. Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Viaali ettevalmistamise juhised

- Külmkapist võetud viaalil tuleb lasta enne manustamist ilma väliseid soojusallikaid kasutamata soojeneda toatemperatuurini (25 °C).
- Viaali ei tohi loksutada.
- Qalsody ei sisalda säilitusaineid. Süstlasse tõmmatud lahus, mida hoitakse toatemperatuuril, tuleb kohe ära kasutada (4 tunni jooksul alates külmkapist väljavõtmisest); kui lahust ei kasutata kohe, tuleb see hävitada.
- Enne lahuse viaalist süstlasse tõmbamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida. Lahus ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi. Manustada tohib üksnes läbipaistvat ja värvitut kuni kergelt kollakat lahust. Vastasel juhul ei tohi viaali kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1783/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29. mai 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim ja eriresepti alusel väljastatav ravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Selleks, et täiendavalt uurida, kas toferseeni alustamine presüptomaatilistel SOD1 ALS patsientidel võib edasi lükata või isegi ennetada kliiniliselt manifesteeritud ALS-i (CMALS) teket, esitab MAH 3. faasi uuringu lõplikud tulemused kliiniliselt presüptomaatilise SOD1-ALSiga patsientidel (uuring ATLAS 233AS303).	31. detsembriks 2028
Variandispetsiifilise elulemuse edasiseks iseloomustamiseks esitab MAH lõplikud tulemused kirjeldavate integreeritud analüüside kohta, mis käsitlevad haiguse kestust (elulemust) SOD1 variandi tüübi järgi toferseeniga ravitud (uuringud 101/102; haiguste registrid) vs. toferseeniga ravimata patsiendid (haiguste registrid, loomuliku arengu andmestikud/literatuur).	30. juuniks 2027
Toferseni pikaajalise ohutuse täiendavaks hindamiseks SOD1-ALS patsientidel viib müügiloa hoidja läbi ja esitab kokkulepitud protokolli kohaselt vaatlusregistril põhineva uuringu 233AS401 tulemused.	Iga-aastaselt (koos iga-aastase ümberhindamisega)
Et tagada toferseeni ohutuse ja tõhususe piisav järelevalve SOD1-ALS patsientide ravis, esitab MAH igal aastal ajakohastatud teavet toferseeni ohutuse ja tõhususega seotud uue teabe kohta.	Iga-aastaselt (koos iga-aastase ümberhindamisega)

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Qalsody 100 mg süstelahus
tofersenum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 15 ml viaal sisaldab 100 mg toferseeni (6,7 mg/ml).

3. ABIAINED

Dinaatriumvesinikfosfaat, kaaliumkloriid, kaltsiumkloriidihüdraat, magneesiumkloriidheksahüdraat, naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intratekaalne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1783/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Qalsody 100 mg süstelahus
tofersenum
intratekaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg/15 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Qalsody 100 mg süstelahus Toferseen (*tofersenum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Qalsody ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Qalsody manustamist
3. Kuidas Qalsodyt manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Qalsodyt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Qalsody ja milleks seda kasutatakse

Qalsody sisaldab toimeainet toferseeni, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse antisenss-oligonukleotiidideks.

Seda ravimit kasutatakse täiskasvanutel teatud tüüpi *amüotroofilise lateraalskleroosi* (ALS) korral, mida põhjustavad geeni SOD1 mutatsioonid (muutused).

SOD1-geeni mutatsioonidest põhjustatud amüotroofiline lateraalskleroos on harvaesinev motoneuroni haigus, mis mõjutab pea- ja seljaaju närvirakke.

SOD1-geeni mutatsioonid põhjustavad valgu SOD1 mürgise vormi kuhjumist. Selle tagajärjel hävivad motoneuronid (lihastele juhiseid saatvad närvirakud), mistõttu tekib lihaste, sealhulgas hingamis- ja neelamislihaste nõrkus ja kärbumine.

Qalsody toimet väheneb valgu SOD1 kuhjumine. See aitab motoneuronite hävimist ära hoida ja võib aeglustada lihasjõu kadumist.

2. Mida on vaja teada enne Qalsody manustamist

Qalsodyt ei tohi manustada

- kui olete **toferseeni** või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

Kui see käib teie kohta, pidage enne ravi alustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pärast Qalsody manustamist lumbaalpunktsiooni protseduuriga esineb kõrvaltoimete tekkimise risk (vt lõik 3). Nendeks võivad olla peavalu, seljavalu ja infektsioon.

Väikesel arvul patsientidel on pärast Qalsody manustamist teatatud seljaajupõletiku (*mieliit*) või närvijuurte ärrituse või kahjustuse (*radikuliit*) tekkest. Selle ravimi saamise ajal peate te nendest sümptomitest teadlik olema. Vt selle infolehe lõik 4 „Riskid kõrvaltoimed”.

Väikesel arvul Qalsodyga ravitud patsientidel on teatatud silma nägemisnärvi tursest (*papilliödeem*) ja/või koljusisese rõhu tõusust (intrakraniaalse rõhu tõus). Vt selle infolehe lõik 4 „Riskid kõrvaltoimed”.

Ravieelsed analüüsid

Enne ravi alustamist võidakse teile teha **uriinianalüüs** (neerude kontrollimiseks) ja **vereanalüüs** (verehüübimise kontrollimiseks). See on vajalik, sest teised Qalsodyga samasse rühma kuuluvad ravimid võivad kahjustada neerusid ja hüübimisel osalevaid vererakke. Neid analüüse ei pruugi olla vaja iga kord, kui Qalsodyt manustatakse.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi manustada lastele ja alla 18 aasta vanustele noorukitele. Selle ravimi kasutamist alla 18-aastastel patsientidel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Qalsody

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rasedus

Qalsodyt ei soovitata kasutada raseduse ajal ega rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Arst aitab teil otsustada, kas peaksite rinnaga toitmist jätkama või alustama ravi Qalsodyga. Arst võtab arvesse ravi võimalikku kasu teile võrreldes imetamise kasuga lapsele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Kui märkate, et Qalsody mõjutab teie nägemist, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid.

Qalsody sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 52 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 15 ml annuses. See on võrdne 3%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Qalsody sisaldab kaaliumi

Ravim sisaldab kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg) 15 ml annuses, st on põhimõtteliselt 'kaaliumivaba'.

3. Kuidas Qalsodyt manustatakse

Soovitatav annus on 100 mg toferseeni. Esimesed kolm annust manustatakse 14-päevaste vahedega ravi 1., 15. ja 29. päeval. Seejärel manustatakse Qalsodyt iga 28 päeva järel.

Ravim manustatakse intratekaalselt (seljaaju ümbritsevasse vedelikku) süstina alaselga lumbaalpunktsiooni abil. Selleks tuleb nõi sisestada seljaaju ümbritsevasse ruumi. Süsti teeb arst, kes on kogenud lumbaalpunktsioonide tegemises.

Kui kaua Qalsodyt kasutatakse

Teie arst arutab teiega, kui kaua teil tuleb Qalsodyt saada. Ärge lõpetage ravi Qalsodyga ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata.

Kui Qalsody süst jääb vahele

Kui Qalsody annus jääb vahele, võtke ühendust arstiga, et süst saaks võimalikult kiiresti tehtud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lumbaalpunktsiooniga seotud kõrvaltoimed võivad tekkida Qalsody manustamise ajal või hiljem. Kõrvaltoimeteks võivad olla peavalu, seljavalu ja infektsioon.

Masked kõrvaltoimed

Qalsodyt saanud patsientidel tekkinud kõige raskemad kõrvaltoimed on olnud seljaajupõletik (*müeliit*) ning närvijuurte ärritus ja põletik (*radikuliit*). Sagedate sümptomite hulka võivad kuuluda:

- nõrkus,
- tuimus,
- ebaharilikud aistingud (torkimistunne),
- valu.

Teatatud on ka silma peaauga ühendava närvi tursed (*papilliödeem*) ja koljusisese rõhu tõusust (intrakraniaalse rõhu tõus). Papilliödeem võib tekkida koljusisese rõhu tõusu tagajärjel. Sagedate sümptomite hulka võivad kuuluda:

- ähmane nägemine,
- kahelinägemine,
- nägemise kaotus,
- peavalu.

Teatatud on pea- ja seljaaju ümbritsevate kestade põletikust (*aseptiline või keemiline meningiit*). See ei ole tingitud infektsioonist. Sagedate sümptomite hulka võivad kuuluda:

- peavalu,
- palavik,
- kaela jäikus,
- iiveldus,
- oksendamine.

Kui teil tekib ükskõik milline ülalnimetatud sümptom, **rääkige sellest viivitamata oma arstile.**

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st)

- valu (seljavalu, käte või jalgade valu)
- väsimustunne
- lihaste ja liigeste valu
- palavik
- valgu ja/või valgeliblede arvu suurenemine pea- ja seljaaju ümbritsevas vedelikus

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10st)

- lihasjäikus
- närvivalu, sealhulgas põletus-, pistmis-, torkimistunne

Kui märkate neid või mis tahes uusi sümptomeid, mis teile muret teevad, **rääkige sellest oma arstile.**

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma **arsti, apteekri või meditsiiniõega**. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Qalsodyt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ravimit ei tohi kasutada, kui lahuses on nähtavaid osakesi või kui viaalis olev vedelik ei ole läbipaistev ja värvitu.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Qalsody viaali võib selle originaalpakendis hoida toatemperatuuril (hoida alla 30 °C) kuni 14 päeva.

Külmkapist väljavõetud avamata Qalsody viaali võib vajaduse korral külmkappi tagasi panna.

Avamata viaali võib toatemperatuuril originaalpakendist välja võtta kuni 6 tunniks päevas maksimaalselt 6 päeval.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Qalsody sisaldab

- Toimeaine on toferseen.
- Üks 15 ml viaal sisaldab 100 mg toferseeni.
- Üks ml sisaldab 6,7 mg toferseeni.
- Teised koostisosad on: dinaatriumvesinikfosfaat, kaaliumkloriid, kaltsiumkloriidihüdraat, magneesiumkloriidheksahüdraat, naatriumkloriid, naatriumdiveinikfosfaatdihüdraat, süstevesi.

Kuidas Qalsody välja näeb ja pakendi sisu

Qalsody on selge, värvitu kuni kergelt kollakas süstelahus.

Igas Qalsody karbis on üks viaal.

Müügiloo hoidja ja tootja

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: + 30 210 8771500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: + 356 21337008

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22765715

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Infoleht on viimati uuendatud.

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet. Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.