

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Qalsody 100 mg stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert 15 ml hettuglas inniheldur 100 mg af toferseni.
Hver ml inniheldur 6,7 mg af toferseni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 15 ml hettuglas inniheldur 52 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn

Tær og litlaus eða gulleit lausn með pH 6,7 til 7,7.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Qalsody er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum með blandaða hreyfitaugahrörnun (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) sem tengist stökkbreytingu í súperoxíð dismutasa 1 (SOD1) geninu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með toferseni skal eingöngu hafin af lækni með reynslu af meðhöndlun blandaðrar hreyfitaugahrönnunar (ALS).

Qalsody skal gefið af eða undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanna með reynslu af framkvæmd mænuástunga.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 100 mg af toferseni í hverri meðferð.

Tofersen meðferð skal hafin með 3 hleðsluskömmtum sem gefnir eru með 14 daga millibili.

Eftir það á að gefa viðhaldsskammt einu sinni á 28 daga fresti.

Skammtar sem gleymast eða eru gefnir of seint

Ef annar hleðsluskammturinn er finnst of seint eða hann gleymist, skal gefa tofersen eins fljótt og auðið er og gefa þriðja hleðsluskammtinn 14 dögum síðar.

Ef þriðji hleðsluskammturinn er gefinn of seint eða hann gleymist, skal gefa tofersen eins fljótt og auðið er og gefa fyrsta viðhaldsskammtinn 28 dögum síðar.

Ef viðhaldsskammtur er gefinn of seint eða hann gleymist, skal gefa tofersen eins fljótt og auðið er. Gefa skal síðari viðhaldsskammta á 28 daga fresti frá síðasta skammtinum.

Lengd meðferðar

Þörf á áframhaldandi meðferð skal metin reglulega og íhuguð á einstaklingsgrundvelli háð klínískum einkennum sjúklingsins og svörun við meðferðinni.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Reynsla af notkun tofersens hjá öldruðum er takmörkuð. Hins vegar, á grundvelli fyrirbyggjandi klínískra upplýsinga, er gert ráð fyrir að verkun og öryggi tofersens sé svipað og hjá öðrum aldurshópum sem rannsakaðir voru.

Engar vísbendingar eru um að íhuga þurfi sérstakar skammtastærðir á grundvelli aldurs við gjöf tofersens.

Skert nýrnastarfsemi

Tofersen hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Tofersen hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Qalsody hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Qalsody er ætlað til notkunar í mænuvökva með mænuástungu.

- Mælt er með því að tryggja aðgang að mænuvökva áður en plastlokið er fjarlægt af hettuglasinu og tofersen skammturinn dreginn upp.
- Rétt fyrir lyfjagjöf á að fjarlægja plastlokið af hettuglasinu og festa nál fyrir deyfingu sem ekki er gefin í mænu á sprautuna, til þess að draga tofersen úr hettuglasinu. Sprautunálinni er stungið ofan í hettuglasið í gegnum miðju innsigliðsins til að draga upp nauðsynlegan skammt, 15 ml (jafngildir 100 mg) úr hettuglasinu.
 - Ekki má þynna Qalsody.
 - Ytri síur, þar með talið bakteríu- eða agnasíur, eru ekki nauðsynlegar.
- Mælt er með því að fjarlægja u.þ.b. 10 ml af heila- og mænuvökva (CSF) með nál fyrir mænuástungu áður en tofersen er gefið.
- Tofersen er gefið sem inndæling á stökum skammti (bolus) í mænuvökva með nál fyrir mænuástungu á 1 til 3 mínútum.

Leiðbeiningar um undirbúning lyfjagjafar:

- Íhuga má gjöf róandi lyfja ef klínískt ástand sjúklingsins gefur til kynna þörf fyrir slíkt.
- Íhuga má notkun myndgreiningar til leiðbeiningar við gjöf tofersen í mænuvökva ef klínískt ástand sjúklingsins gefur til kynna þörf fyrir slíkt.
- Áður en lokið á álínnsigli hettuglassins er fjarlægt þarf að staðfesta að sjúklingurinn sé reiðubúinn. Óopnað hettuglas má setja aftur í kæli í leyfilegan heildartíma, sjá kafla 6.3.

- Meta skal sjúklinga fyrir og eftir inndælingu í mænuvökva með tilliti til hugsanlegra kvilla sem tengjast mænuástungu til að forðast alvarlega fylgikvilla ástungunnar.

Eftir inndælingu er hefðbundin umönnun eftir mænuástungu ráðlögð.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mænuástunga

Hætta er á að aukaverkanir komi fyrir þegar mænuástunga er framkvæmd (t.d. höfuðverkur, bakverkur, heilkenni mænuástungu (post lumbar puncture syndrome) og sýking).

Mænubólga og/eða taugarótarbólga

Tilkynnt hefur verið um alvarleg tilvik mænubólgu og taugarótarbólgu hjá sjúklingum sem fá meðferð með toferseni. Ef einkenni sem samræmast þessum aukaverkunum koma fram, skal hefja greiningarmat og meðferð í samræmi við hefðbundna umönnun.

Hækkaður heilaprýstingur og/eða doppubjúgur

Tilkynnt hefur verið um alvarleg tilvik hækkaðs heilaprýstings og/eða doppubjúgs hjá sjúklingum sem fá meðferð með toferseni. Ef einkenni sem samræmast þessum aukaverkunum koma fram, skal hefja greiningarmat og meðferð í samræmi við hefðbundna umönnun.

Blóðflagnafæð og afbrigðileg blóðstorknun

Blóðflagnafæð og afbrigðileg blóðstorknun, þar með talið bráð alvarleg blóðflagnafæð, hefur komið í ljós eftir gjöf á tjáningarhindrum undir húð eða í bláæð. Mælt er með rannsóknarstofuprófun á blóðflögum og blóðstorknun fyrir gjöf tofersen ef klínísk ábending er fyrir því.

Eiturverkun á nýru

Eiturverkun á nýru hefur komið í ljós eftir gjöf á tjáningarhindrum undir húð eða í bláæð. Mælt er með prófun á próteini í þvagi (helst í morgunþvagi) ef klínísk ábending er fyrir því. Íhuga skal frekara mat ef um er að ræða viðvarandi hækkun próteins í þvagi.

Hjálparefni

Natríum

Lyfið inniheldur 52 mg af natríum í hverjum 15 ml, sem jafngildir 3% af daglegri hámarksinntöku natríums, sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Kalíum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum 15 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Gjöf annarra lyfja í mænuvökva samhliða toferseni hefur ekki verið metin og öryggi þessara samsetninga er ekki þekkt.

Tofersen er ekki virkir eða hemill á CYP450-miðluð oxunarumbrot, því ætti það ekki að hafa áhrif á önnur lyf sem samverka við þessar umbrotaleiðir.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun tofersens hjá þunguðum konum. Rannsóknir á dýrum sem tofersen er ekki lyfjafræðilega virkt hjá benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki er mælt með notkun tofersens á meðgöngu og hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun tofersen við brjóstagjöf hjá mönnum. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif hjá dýrum sýna að tofersen skilst út í móðurmjólk dýra (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með toferseni.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um hugsanleg áhrif á frjósemi hjá mönnum. Rannsóknir á eiturverkunum á dýr benda til þess að tofersen hafi ekki skaðleg áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tofersen hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Sjúklingar sem fá sjóntruflanir við notkun tofersen skulu gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Alvarlegu aukaverkanirnar hjá þátttakendum sem fengu meðferð með toferseni voru mænubólga (4,1%), hækkaður heilaþrýstingur og/eða doppubjúgur (2,7%), taugarótarbólga (1,4%) og bakteríulaus mengisbólga (1,4%). Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá þátttakendum sem fengu tofersen 100 mg (n=147) voru verkir (68,7%), liðverkir (36,7%), þreyta (30,6%), fjölgun hvítra blóðkorna í heila- og mænuvökva (27,9%), aukið prótein í heila- og mænuvökva (26,5%), vöðvaverkir (22,4%) og hiti (20,4%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar eru taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni samkvæmt eftirfarandi venju: Mjög algengar ($\geq 1/10$); Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir hjá þátttakendum sem fengu Qalsody í rannsókn 101 og rannsókn 102

Líffæraflokkur (SOC)	Aukaverkun	Tíðni
Taugakerfi	Fjölgun hvítra blóðkorna í heila- og mænuvökva*	Mjög algengar
	Hækkun próteins í heila- og mænuvökva	Mjög algengar
	Doppubjúgur†	Algengar
	Taugaverkur	Algengar
	Bakteríulaus mengisbólga††	Algengar
	Taugarótarbólga†	Algengar
	Mænubólga§	Algengar
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir	Mjög algengar
	Vöðvaverkir	Mjög algengar
	Stífleiki í vöðva- og beinakerfi	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Verkur‡‡	Mjög algengar
	Þreyta	Mjög algengar
	Hiti	Mjög algengar

* Fjölgun hvítra blóðkorna í heila- og mænuvökva felur í sér kjörhugtökin fjölgun hvítra blóðkorna í heila- og mænuvökva og frumnager.

† Taugarótarbólga felur í sér kjörhugtökin taugarótarkvilli og taugarótarkvilli á lendarsvæði.

‡ Doppubjúgur felur í sér kjörhugtökin doppubjúgur og hækkaður heilaprýstingur. Sjá umfjöllun í Lýsing á völdum aukaverkunum.

§ Mænubólga felur í sér kjörhugtökin mænubólga, þverrofsmænubólga og taugasarklíki. Sjá umfjöllun í Lýsing á völdum aukaverkunum.

†† Bakteríulaus mengisbólga felur í sér kjörhugtökin efnamengisbólga og mengisbólga án baktería. Sjá umfjöllun í Lýsing á völdum aukaverkunum.

‡‡ Verkur felur í sér kjörhugtökin verkur, bakverkur og verkur í útlimum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Mænuástunga

Aukaverkanir í tengslum við gjöf tofersens með mænuástungu hafa komið fram. Aukaverkanirnar sem algengt er að tengist mænuástungu eru höfuðverkur, bakverkur, heilkenni mænuástungu (post lumbar puncture syndrome) og sýking. Tíðni og alvarleiki þessara aukaverkana var í samræmi við aukaverkanir sem búast má við í tengslum við mænuástungu.

Mænubólga og/eða taugarótarbólga

Í klínísku rannsóknunum tilkynntu 6 þátttakendur sem fengu 100 mg tofersen um alvarlega mænubólgu (4,1%). Fjöldi tofersen skammta sem þeir fengu áður en mænubólga kom fram var á bilinu 5 til 58 skammtar. Fjórir þátttakendur höfðu einkenni og 2 þátttakendur voru einkennalausir. Allir 6 þátttakendurnir voru með óeðlilegar niðurstöður segulómunar (MRI) í tengslum við tilvikið. Tveir þátttakendur hættu meðferð og gekk tilvikið til baka. Hjá hinum 4 þátttakendunum sem eftir voru leiddi tilvikið ekki til þess að þeir hættu meðferð (sjá kafla 4.4).

Tveir þátttakendur sem fengu tofersen 100 mg tilkynntu um alvarleg tilvik taugarótarbólgu (1,4%). Fjöldi tofersen skammta sem þeir fengu áður en taugarótarbólga kom fram var á bilinu 1 til 24 skammtar. Bæði tilvikin voru með einkennum. Einn þátttakandi var með óeðlilegar niðurstöður segulómunar í tengslum við tilvikið og einn þátttakandi var með eðlilegar niðurstöður segulómunar. Enginn þátttakandi hætti meðferð og aukaverkanirnar gengu til baka með fylgikvillum í öðru tilvikinu en án fylgikvilla hjá hinum þátttakandanum (sjá kafla 4.4).

Hækkaður heilaþrýstingur og/eða doppubjúgur

Fjórir þátttakendur sem fengu tofersen 100 mg tilkynntu um alvarleg tilvik hækkaðs heilaþrýstings og/eða doppubjúgs (2,7%). Fjöldi tofersen skammta sem þeir fengu áður en hækkaður heilaþrýstingur og/eða doppubjúgur kom fram var á bilinu 7 til 18 skammtar. Í öllum 4 tilvikum hækkaðs heilaþrýstings og/eða doppubjúgs voru einkenni til staðar. Hjá fjórum sjúklingum sýndi segulómun engar niðurstöður sem tengdust tilvikunum. Eitt tilvik leiddi að lokum til þess að meðferð með tofersen var hætt varanlega og í einu tilviki var gert hlé á tofersen meðferð. Öll tilvikin var hægt að meðhöndla með hefðbundinni umönnun (sjá kafla 4.4).

Bakteríulaus mengisbólga eða efnamengisbólga

Tveir þátttakendur sem fengu tofersen 100 mg tilkynntu um alvarleg tilvik bakteríulausrar mengisbólgu eða efnamengisbólgu (1,4%). Fjöldi tofersen skammta sem þeir fengu áður en bakteríulaus mengisbólga eða efnamengisbólga kom fram var á bilinu 5 til 7 skammtar. Í báðum tilvikum bakteríulausrar mengisbólgu eða efnamengisbólgu voru einkenni til staðar. Hjá öðrum þátttakandanum sýndi segulómun engar niðurstöður sem tengdust tilvikinu. Annar þátttakandinn hætti notkun tofersen en hinn þátttakandinn ekki.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekki var tilkynnt um nein tilvik ofskömmtnunar í tengslum við tofersen í klínískum rannsóknum.

Í tilviki ofskömmtnunar skal veita stuðningsmeðferð, m.a. hafa samráð við heilbrigðisstarfsmann og fylgjast náið með klínísku ástandi sjúklingsins.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf með verkun á taugakerfið, ATC-flokkur: **N07XX22**.

SOD1-ALS er fyrst og fremst ríkjandi sjálflitningsröskun sem hefur áhrif á u.þ.b. 2% sjúklinga með blandaða hreyfitaugahrörnun (ALS). Stökkbreytingar í SOD1 geninu leiða til uppsöfnunar á eitruðu formi SOD1 próteins. Greinst hafa yfir 200 einstakar SOD1 stökkbreytingar sem tengjast ALS þar sem miðgildi sjúkdómslengdar er u.þ.b. 2,3 ár.

Verkunarháttur

SOD1 genið úr mönnum kóðar fyrir gnótt af tvenndarensími, kopar/sink súperoxíð dismútasa (Cu/ZnSOD eða SOD1), sem hvatar umbreytingu súperoxíðs (O_2^-) yfir í súrefni (O_2) og vetnisperoxíð (H_2O_2). Hjá sjúklingum með SOD1-ALS leiða stökkbreytingar í SOD1 geninu til uppsöfnunar á eitruðu formi SOD1 próteins, sem leiðir til öxulskemmda og taugahrömnunar.

Tofersen er tjáningarhindri (antisense oligonucleotide, ASO) sem er viðbót við hluta af 3' óþýdda svæðinu (3'UTR) á mRNA fyrir SOD1 úr mönnum og binst mRNA með Watson-Crick basapörun (þáttapörun). Þessi þáttapörun tofersen við sammerkt mRNA leiðir til Rnase-H-miðlaðs niðurbrots á mRNA fyrir SOD1, sem dregur úr próteinframleiðslu SOD1.

Lyfhrif

Heildarmagn SOD1 próteins í heila- og mænuvökva

Heildarmagn SOD1 í heila- og mænuvökva var mælt í rannsóknum 101 hluta C (VALOR) og 102 sem óbein mæling á bindingu lyfsins við markprótein.

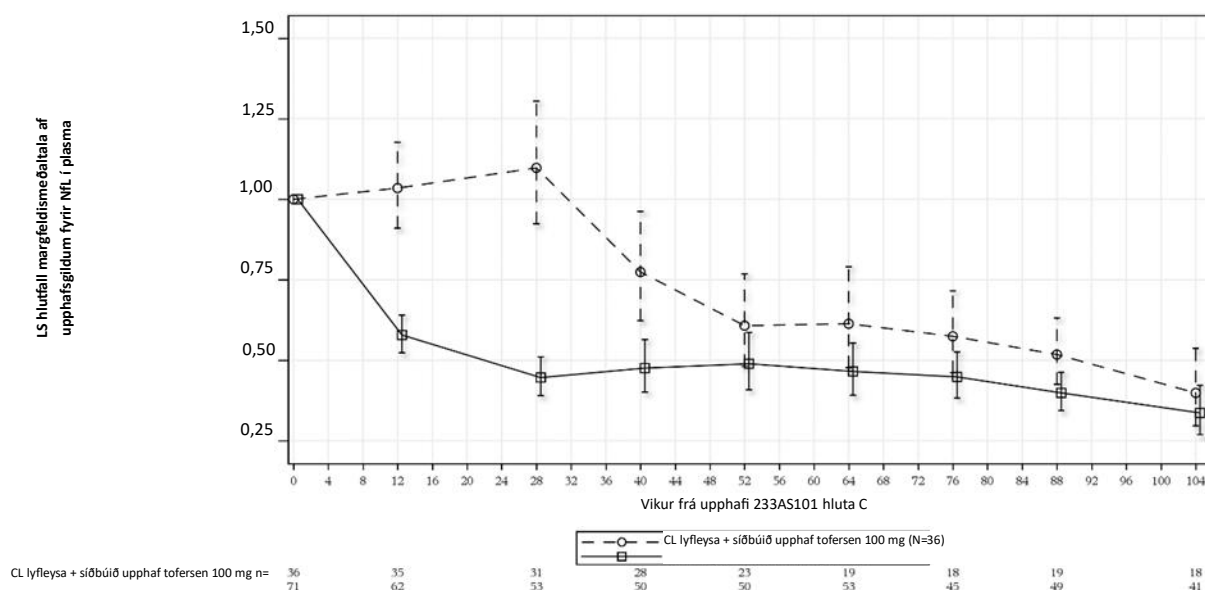
Í viku 28 í rannsókn 101 hluta C kom fram lækkun á heildarmagni SOD1 próteins í heila- og mænuvökva sem nam 35% (hlutfall margfeldismeðaltals af upphafsgildi) hjá hópnum sem fékk tofersen samanborið við 2% lækkun frá upphafsgildi hjá samsvarandi þátttakendum í ITT þýðinu sem fengu lyfleysu (munur á hlutfalli margfeldismeðaltals fyrir tofersen og lyfleysu: 34% (95% CI: 23%, 43%). Heildarmagn SOD1 í heila- og mænuvökva lækkaði fram að u.þ.b. degi 56, en eftir það var lækkunin varanleg með tímanum.

NfL (neurofilament light chain) lífmerki í plasma

Létt keðja taugapráðlu (neurofilament light chain, NfL) í plasma var mæld í rannsóknum 101 hluta C (VALOR) og 102, sem merki fyrir öxulskemmdir og taugahrörnun.

Í viku 28 í rannsókn 101 hluta C kom fram lækkun á NfL í plasma sem nam að meðaltali 55% (hlutfall margfeldismeðaltals af upphafsgildi) hjá þátttakendum sem fengu tofersen (ITT), samanborið við 12% hækkun hjá þeim sem fengu lyfleysu (munur á hlutfalli margfeldismeðaltals fyrir tofersen og lyfleysu: 60% (95% CI: 51%, 67%). NfL gildi í plasma lækkaði fram að u.þ.b. degi 113, en eftir það var lækkunin varanleg með tímanum. Lækkunin á NfL í heila- og mænuvökva var viðvarandi samanborið við lækkunina sem kom fram í plasma.

Mynd 1: Rannsókn 101 hluti C og rannsókn 102: leiðrétt hlutfall margfeldismeðaltala af upphafsgildum fyrir NfL í plasma eftir rannsóknarviku fyrir ITT þýðið



Skammstafanir: NfL = létt keðja taugapráðlu (neurofilament light chain); ANCOVA = samvikagreining (analysis of covariance); MI = endurtekinn tilreikningur (multiple imputation); LS = minnstu fervik (least square).

Athugasemd 1: Upphafsgildi er skilgreint sem gildi á degi 1 fyrir gjöf klíniska rannsóknarlyfsins. Ef gildi á degi 1 vantar verður gildið sem ekki vantar (þ.m.t. skimunarheimsókn), sem er nærlægast og fyrir gjöf fyrsta skammtsins, notað sem upphafsgildi.

Athugasemd 2: Gildi undir magngreiningarmörkum (BLQ) eru stillt á helming af neðri magngreiningarmörkum (LLOQ, 4,9 pg/ml) í útreikningum. Endurtekinn tilreikningur er notaður fyrir gögn sem vantar.

Athugasemd 3: ITT greiningin er byggð á ANCOVA líkani með gögnum umbreyttum með náttúrulegum logra (log). Líkanið inniheldur skýribreytur fyrir samsvarandi upphafsgildi, þ.e. logragildi, sjúkdómslengd frá upphafi einkenna við upphafsgildi og notkun ríflúzóls eða edaravons.

Athugasemd 4: Taflan neðst sýnir fjölda þátttakenda með merkjanleg gögn sem ekki vantaði í hverri heimsókn.

Raflífeðlisfræði hjartans

Mælingar á hjartalínuritum og gildin hjá hópnum sem fékk tofersen 100 mg (n = 41) voru svipuð og hjá lyfleysuhópnum (n = 34) í rannsókn 101 hluta C. Tíðni frávika á mælingum á hjartalínuritum var hærri í tofersen hópnum samanborið við lyfleysuhópinn, þar sem 8 þátttakendur (11,3%) sýndu hámarkshækkun frá upphafsgildi samkvæmt Fridericia formúlu (QTcF) > 30 til 60 ms í tofersen hópnum samanborið við 2 þátttakendur (5,6%) í lyfleysuhópnum. Klínískt mikilvægi þessa ójafnvægis er ekki þekkt. Enginn þátttakandi í tofersen- eða lyfleysuhópnum sýndi hækkun frá upphafsgildi QTcF > 60 ms og enginn þátttakandi sýndi hámarks QTcF eftir upphafsgildi sem nam > 480 ms.

Mótefnamyndun

Algengt var að mótefni gegn lyfinu (anti-drug antibodies, ADA) greindust. Ekkert benti til þess að mótefni gegn lyfinu hefðu áhrif á verkun eða öryggi.

Verkun og öryggi

Verkun tofersen var metin í 28 vikna slembiraðaðri, tvíblindri, klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu (rannsókn 101, hluti C) hjá þátttakendum á aldrinum 23 til 78 ára með slappleika sem rekja má til ALS og SOD1 stökkbreytingu sem staðfest var af miðlægri rannsóknarstofu. Eitt hundrað og átta (108) þátttakendum var slembiraðað 2:1 til að fá meðferð með annað hvort tofersen 100 mg eða lyfleysu í 24 vikur (3 hleðsluskammta sem fylgt var eftir með 5 viðhaldsskömmum). Fjörutíu og tvær (42) einstakar SOD1 stökkbreytingar voru metnar, þar sem þær algengustu voru p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6), og p.His47Arg (n = 5). Samhliða notkun rílúzóls og/eða edaravons var leyfð hjá þátttakendum sem voru á stöðugum skammti í a.m.k. 30 eða 60 daga fyrir upphaf rannsókna, í sömu röð.

Eiginleikar sjúkdóms í upphafi meðferðar fyrir heildarþýðið samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) voru almennt svipaðir hjá þátttakendum sem fengu tofersen (n=72) og þeim sem fengu lyfleysu (n=36), með heildarskor í tofersen hópnum 36,9 (SD: 5,9) á endurskoðaða virknikvarðanum (ALS Functional Rating Scale–Revised, ALSFRS-R) og 37,3 (SD: 5,81) í lyfleysuhópnum. Miðgildi tímans frá upphafi einkenna var lægra í tofersen hópnum (11,4 mánuðir; á bilinu: 1,7 til 145,7) samanborið við lyfleysuhópinn (14,6 mánuðir; á bilinu: 2,4 til 103,2), og miðgildi upphafsgildis NfL í plasma var hærri (78,5 pg/ml; á bilinu 5 til 329) samanborið við lyfleysuhópinn (64,6 pg/ml; á bilinu: 8 til 370).

Aðalendapunktur verkunar var breytingin frá upphafsgildi að viku 28 á ALSFRS-R heildarskori. Niðurstöðurnar voru tölulega tofersen í vil, en voru ekki tölfræðilega marktækar (ITT þýði: leiðréttur meðalmunur fyrir tofersen-lyfleysu [95% CI]: 1,4 [-1,3; 4,1]). Á 28 vikna tímabili sást tölulega meiri munur milli sjúklinga sem fengu tofersen og sjúklinga sem fengu lyfleysu meðal þeirra sem voru með upphafsgildi NfL yfir miðgildi [meðalmunur (95% CI) 3,9; (-1,0;8,9)] en meðal þeirra sem voru með upphafsgildi NfL undir miðgildi [0,6, (-1,3;4,2)]. Aðrar klínískar niðurstöður náðu ekki heldur tölfræðilegri marktækni.

Til að gera langtímaeftirfylgni mögulega fengu þátttakendur sem luku C-hluta rannsóknar 101 tækifæri til að skrá sig í opna framhaldsrannsókn (rannsókn 102) þar sem allir þátttakendur fengu tofersen 100 mg. Alls voru 95 (88%) þátttakendur, n = 63 í fyrri byrjunarhópnum (ES hópur: þeim sem slembiraðað var á tofersen í C-hluta rannsóknar 101) og n = 32 í hópi lyfleysu/seinkaðrar byrjunar (DS hópur: þeim sem slembiraðað var á lyfleysu í C-hluta rannsóknar) skráðir í rannsókn 102. Þegar endanleg heildargreining var gerð höfðu 33,3% (12/36) af þátttakendum í hópi lyfleysu/seinkaðrar byrjunar og 47,2% (34/72) af þátttakendum í fyrri byrjunarhópnum lokið rannsókn 102, þar sem miðgildi á möguleika til eftirfylgni fyrir báðar rannsóknirnar var 4,9 ár (bil: 3,6 til 5,4 ár). Fyrri byrjunarhópur tofersen (ES hópur) tengdist því að það dró úr lækun ALSFRS-R, áætluðu SVC hlutfalli og mælikvarða á vöðvastyrk (HHD megascore) samanborið við lyfleysu/seinkaða byrjun á tofersen (DS hópur), þótt mismunurinn væri ekki tölfræðilega marktækur.

Fyrri byrjunarhópur tofersen (ES hópur) tengdist greinilegri minnkun á hættu á dauðsfalli eða því að verða háður varanlegri notkun öndunarvélar (áhættuhlutfall [95% CI]: 0,64 [0,28; 1,46]) og hættu á dauðsfalli (áhættuhlutfall [95% CI]: 0,52 [0,20; 1,36]). Ekki var hægt að meta miðgildi tíma fram að tilviki vegna takmarkaðs fjölda tilvika sem greindust. Meðal þátttakenda í heildargreiningu C-hluta

rannsóknar 101 og rannsóknar 102, sem voru líklegri til að vera með sjúkdóm sem versnaði hraðar (byggt á hærri NfL-gildum í plasma í upphafi), var miðgildi tíma fram að dauðsfalli eða varanlegri notkun öndunarvélar í hópi þeirra sem byrjuðu fyrr 253,6 vikur samanborið við 76,0 vikur í hópi lyfleysu/seinkaðrar byrjunar.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á tofersen hjá öllum undirhópum barna við ALS (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf tofersen, eftir gjöf á stökum skammti eða mörgum skömmtum með inndælingu í mænuvökva, voru ákvörðuð í plasma og heila- og mænuvökva hjá fullorðnum ALS þátttakendum með SOD1 stökkbreytingu og í krufningarvef frá látnum þátttakendum í klínískri rannsókn (n=3).

Frásög

Hæsta lággildi fyrir þéttni í heila- og mænuvökva kom fram við þriðja skammtinn, sem var síðasti skammturinn á hleðslutímabilinu. Lítil sem engin uppsöfnun átti sér stað við mánaðarlega skömmtum eftir hleðslufasann, uppsöfnunarhlutfallið virðist vera minna en 2-falt. Tofersen flyst hratt frá heila- og mænuvökva yfir í útæðablóðrás, þar sem miðgildi tíma fram að hámarksþéttni (T_{max}) í plasma var á bilinu 2 til 6 klst. eftir gjöf í mænuvökva. Engin uppsöfnun kom fram á mælingum á útsetningu í plasma (C_{max} og AUC) eftir mánaðarlega viðhaldsskömmun.

Dreifing

Dreifing tofersen sem gefið var í mænuvökva var umtalsverð innan miðtaugakerfisins og náði lækningalegum gildum í markvefjum mænu. Miðgildi AUC í plasma við 100 mg (gögn úr rannsókn 101 hluta C) eftir fyrsta skammt var 13.973,1 ng/ml*klst.; miðgildi hámarksþéttni í plasma (C_{max}) var 824,3 ng/ml sem kom fram 4-6 klst. eftir skammt. Miðgildi dreifingarrúmmáls í plasma var áætlað 48,7 l (124% CV) í rannsókn 101 og 102, og var 43,0 l (123% CV) í hópnum sem fékk 100 mg skammta. Greiningar á lyfjahvörfum (PK) sýna mikla dreifingu tofersen í vefi miðtaugakerfisins eftir gjöf í mænuvökva og hraðan flutning frá heila- og mænuvökva yfir í útæðablóðrás.

Próteinbinding í plasma

Tofersen er bundið plasmapróteinum manna í miklum mæli ($\geq 98\%$ binding) við klínískt mikilvæga eða hærri plasmaþéttni (0,1 og 3 $\mu\text{g/ml}$), sem takmarkar gauksúun og dregur úr útskilnaði virka efnisins í þvagi. Mjög litlar líkur eru á milliverkunum vegna samkeppni um bindingu við plasmaprótein.

Umbrot

Tofersen umbrotnar fyrir tilstilli vatnsrofs sem miðlað er af kjarnsýruútkljúfi (3'- og 5') og er ekki hvarfefni fyrir, eða hemill eða virkir á CYP450 ensím.

Brotthvarf

Búast er við að helsta brotthvarfsleiðin sé með útskilnaði óbreytts tofersen og umbrotsefna þess í þvagi. Þrátt fyrir að ekki sé hægt að mæla helmingunartíma í vef miðtaugakerfis hjá mönnum var endanlegur meðalhelmingunartími brotthvarfs mældur í vef miðtaugakerfis hjá krabbaloðöpum og

reyndist vera 31 til 40 dagar. Miðgildi plasmaúthreinsunar hjá þátttakendum í rannsóknum 101 og 102 var áætlað 8,20 l/klst. (47,3% CV) og var 6,02 l/klst. (48,2% CV) eftir gjöf á 100 mg skammti.

Línulegt/ólinulegt samband

Í heila- og mænuvökva aukast lyfjahvörf tofersen sem gefið er í mænuvökva minna en í réttu hlutfalli við skammt á skammtabili frá 20 mg til 100 mg.

Í plasma aukast lyfjahvörf tofersen gefnu í mænuvökva meira en í réttu hlutfalli við skammt á skammtabili frá 20 mg til 100 mg.

Mótefnamyndun

Tilvist lyfjamótefna (ADA) virtist draga úr plasmaúthreinsun um 37,9%.

Eiginleikar í sérstökum sjúklingahópum

Aldraðir

Af 166 sjúklingum sem fengu tofersen í klínískum rannsóknum voru alls 22 sjúklingar 65 ára og eldri, þar af voru 2 sjúklingar 75 ára og eldri. Enginn heildarmunur á klínískum lyfjahvörfum kom fram á milli þessara sjúklinga, en gögn eru takmörkuð.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf tofersen hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð.

Skert lifrastarfsemi

Lyfjahvörf tofersen hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsmyndun

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á krabbameinsmyndun tofersen.

Framköllun stökkbreytinga

Engar vísbendingar komu fram um stökkbreytandi áhrif tofersen á grundvelli forklínískra rannsókna á eiturverkunum á erfðaefti (*in vitro* Ames stökkbreytingaprófi á bakteríum, *in vitro* prófi á litningafrávikum og *in vivo* smákjarnaprófi á músun).

Eiturverkanir á æxlun

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun voru gerðar með gjöf tofersen undir húð hjá músun og kanínum. Í rannsókn á frjósemi og fósturvísis-/fósturþroska hjá músun sást lágmarks- eða væg hrörnun sæðispípla, víkkun sæðispípla, tregða við losun forsæðisfrumna, stýrður frumudauði þekjufrumna, aukinn frumuhroði í eistum og fækkun sæðfrumna í eistalyppu hjá karlkyns músun í háskammtahópnum sem fékk 30 mg/kg (> 50-föld útsetning hjá mönnum [AUC] eftir 100 mg af tofersen). Hins vegar komu engar aukaverkanir sem tengdust tofersen fram á mökun og frjósemi eða sæðisbreytur. Hjá kvenkyns músun varð enginn ungadauði eða got fyrir tímann sem tengdist tofersen og engin áhrif komu fram á mökun eða frjósemi. Engar tofersen-tengdar aukaverkanir á fósturvísis-/fósturþroska komu fram hjá músun og kanínum (við útsetningu sem var meira en 40-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagða hámarksskammta). Í æxlunarrannsókn hjá músun við fæðingu/eftr fæðingu sáust engar aukaverkanir hjá F0 kvendýrum eða á vöxt og þroska F1 unga við hæsta skammt sem metinn var (30 mg/kg). Tofersen greindist í mjólkursýnum hjá músun frá öllum músun sem fengu tofersen skammta. Tofersen er ekki lyfjafræðilega virkt hjá músun og kanínum, sem takmarkar gildi þessara rannsókna, vegna þess að ekki er hægt að meta skaðleg áhrif í tengslum við SOD1 fækkun með þeim.

Smásjármat á æxlunarvef frá karl- og kvendýrum í 13 vikna og 39 vikna eiturefnafræðilegum rannsóknum á fremdardýrum sem ekki eru menn (non-human primate, NHP) sem tofersen er lyfjafræðilega virkt hjá leiddi ekki í ljós nein áhrif á æxlunarvefi.

Eiturefnafræði

Í eiturefnafræðilegri rannsókn á endurteknum skömmtum (9 mánuðir) þoldist gjöf tofersen í mænuvökva hjá fullorðnum krabbaloðöpum almennt vel. Undantekningin var kvendýr í háskammtahópnum (35 mg, jafngildir 350 mg í hverri inndælingu í mænuvökva hjá mönnum) sem sýndi hegðun sem lýst var sem vöðvakrampa, afturbeygju á höfði/hálsi og aftursveigðri stellingu sem líktist fettikrampa eftir skömmtnun í mænuvökva. Heilarafrit (EEG) benti ekki til flogs. Mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) í eiturefnafræðilegum langtímarannsóknum á endurteknum skömmtum voru 150 mg/kg gjöf undir húð hjá músum og 12 mg gjöf í mænuvökva hjá 9 mánaða fremdardýrum sem ekki eru menn. Með notkun á fremdardýrum sem ekki eru menn sem viðkvæmustu tegundina, umbreyttist 12 mg skammtur í jafngildan skammt fyrir menn sem nemur 120 mg (byggt á kvörðun á rúmmáli heila- og mænuvökva frá apa til manns). Öryggismörk (1,2-föld) fyrir skömmtnun í mænuvökva hjá öpum að skömmtnun í mænuvökva hjá mönnum eru byggð á umbreyttum jafngildum skammti fyrir menn með tilliti til mismunar á rúmmáli heila- og mænuvökva (um það bil 10-faldur á milli manna og apa). Því sáust engar eiturverkanir við skammta sem jafngilda 120 mg hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tvínatríumfosfat
Kalíumklóríð
Kalsíumklóríð tvíhýdrat
Magnesíumklóríð hexahýdrat
Natríumklóríð
Natríumtvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

60 mánuðir.

Tímabundin geymsluskilyrði

Hettuglas af Qalsody í upprunalegri öskju má geyma í allt að 14 daga við stofuhita (geymið við lægri hita en 30 °C).

Órofin hettuglös með Qalsody má taka úr kæli og setja aftur í kæli, ef nauðsynlegt er. Órofin hettuglös má ekki taka úr upprunalegri öskju lengur en í 6 klst. á dag við stofuhita í að hámarki 6 daga.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C).
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Fyrir tímabundin geymsluskilyrði órofinna hettuglasa með lyfinu, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

20 ml glært hettuglas úr gleri af gerð I með klórbútýl gúmmítappa og álinnsigli með smelluhnappi úr plasti.

Qalsody er fáanlegt í pakkningu með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Viðhafa þarf smitgát við blöndun og gjöf tofersen í mænuvökva.
Eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um blöndun hettuglass:

- Leyfið kælda hettuglasinu að hitna að stofuhita (25 °C) án ytri hitagjafa áður en það er gefið.
- Ekki má hrista hettuglasið.
- Qalsody inniheldur engin rotvarnarefni. Þegar lausnin hefur verið dregin upp í sprautuna á að gefa hana strax (innan 4 klukkustunda frá því hún var tekin úr kæli) við stofuhita, annars verður að farga henni.
- Skoða á lausnina áður en hún er tekin úr hettuglasinu. Lausnin á að vera að mestu laus við sýnilegar agnir. Aðeins má gefa tæra og litlausa eða fölgula lausn. Að öðrum kosti má ekki nota hettuglasið.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1783/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. maí 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR
ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ
ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum skilyrðum og sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að kanna frekar hvort notkun tofersen hjá sjúklingum með SOD1-ALS sem enn hafa ekki sýnt einkenni getur seinkað eða jafnvel komið í veg fyrir að fram komi klínískt staðfest blönduð	fyrir 31. desember 2028

hreyfitaugahrönnun (CMALS) skal markaðsleyfishafi senda inn lokaniðurstöður úr 3. stigs rannsókn hjá sjúklingum með SOD1-ALS sem enn hafa ekki sýnt klínísk einkenni (rannsókn ATLAS 233AS303).	
Til að skilgreina frekar afbrigðasértæka lifun mun markaðsleyfishafi leggja fram lokaniðurstöður úr lýsandi heildargreiningu á lengd sjúkdóms (lifun) eftir afbrigðum <i>SOD1</i> hjá sjúklingum sem fá tofersen (rannsóknir 101/102; sjúkdómaskrár), borið saman við sjúklinga sem ekki fengu meðferð með tofersen (sjúkdómaskrár, gagnasöfn úr rannsóknum/birtar vísindagreinar).	fyrir 30. júní 2027
Til að meta frekar langtímaöryggi við notkun tofersen hjá sjúklingum með SOD1-ALS skal markaðsleyfishafi framkvæma rannsóknina 233AS401, sem er áhorfsrannsókn á gagnagrunnum, og leggja fram niðurstöður hennar samkvæmt samþykkttri rannsóknaráætlun.	Árlega (með árlegu endurmati)
Til að tryggja viðeigandi eftirlit með öryggi og verkun tofersen við meðferð sjúklinga með SOD1-ALS, skal markaðsleyfishafi leggja fram árlega uppfærslu varðandi allar nýjar upplýsingar um öryggi og verkun tofersen.	Árlega (með árlegu endurmati)

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Qalsody 100 mg stungulyf, lausn
tofersen

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 15 ml hettuglas inniheldur 100 mg tofersen (6,7 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Tvínatríumfosfat, kalíumklóríð, kalsíumklóríð tvíhýdrat, magnesíumklóríð hexahýdrat, natríumklóríð, natríumtvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í mænuvökva.
Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS
VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1783/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**HETTUGLAS****1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Qalsody 100 mg stungulyf, lausn
tofersen
til notkunar í mænuvökva

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg/15 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Qalsody 100 mg stungulyf, lausn tofersen

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Qalsody og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Qalsody
3. Hvernig nota á Qalsody
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Qalsody
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Qalsody og við hverju það er notað

Qalsody inniheldur virka efnið tofersen, sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast *tjáningarhindrar*.

Þetta lyf er notað fyrir fullorðna til að meðhöndla gerð af *blandaðri hreyfitaugahrönnun (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)* sem orsakast af stökkbreytingum í geni sem nefnist SOD1.

Blönduð hreyfitaugahrönnun (ALS) sem orsakast af stökkbreytingum í SOD1 geninu er mjög sjaldgæf tegund af hreyfitaugasjúkdómi, sem hefur áhrif á taugafrumur í heilanum og mænunni..

Stökkbreytingar á SOD1 geninu valda uppsöfnun á eittraðri gerð af SOD1 próteininu. Þetta veldur eyðileggingu á hreyfitaugafrumum (sem senda fyrirmæli til vöðvanna), sem leiðir til slappleika í vöðvum og rýrnunar þeirra, meðal annars þeim sem notaðir eru við öndun og kyngingu.

Qalsody virkar með því að draga úr uppsöfnun SOD1 próteins. Þetta hjálpar til við að koma í veg fyrir eyðileggingu hreyfitaugafruma og getur hægt á tapi á vöðvastyrk.

2. Áður en byrjað er að nota Qalsody

Ekki má nota Qalsody

- ef um er að ræða **ofnæmi fyrir tofersen** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en meðferðin er hafin ef þetta á við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Hætta er á að aukaverkanir komi fram eftir að Qalsody er gefið með mænuástungu (sjá kafla 3). Þar á meðal geta verið höfuðverkur, bakverkur og sýking.

Nokkrar tilkynningar hafa borist um að sjúklingar hafi fengið bólgu í mænu (*mænubólgu*) eða ertingu eða sköddun taugaróta (*taugarótarbólgu*) eftir notkun Qalsody. Þú þarft að þekkja þessi einkenni á meðan þú notar lyfið. Sjá *Alvarlegar aukaverkanir* í kafla 4 í þessum fylgiseðli.

Nokkrar tilkynningar hafa borist um að sjúklingar hafi fengið þrota í sjóntaug augans (*doppubjúg*) og/eða aukinn þrýsting umhverfis heilann (hækkaðan heilaprýsting) hjá sjúklingum sem fá meðferð með Qalsody. Sjá *Alvarlegar aukaverkanir* í kafla 4 í þessum fylgiseðli.

Prufur fyrir meðferð

Hugsanlega verður tekin **þvagprufa** (til að athuga nýrun) og **blóðprufa** (til að athuga hvort blóðið storkni á réttan hátt) áður en meðferðin hefst. Þetta er vegna þess að önnur lyf í sama flokki og Qalsody geta haft áhrif á nýrun og frumurnar í blóðinu sem hjálpa til við storknun. Ekki er víst að þurfi að taka þessar prufur í hvert skipti sem þú færð Qalsody.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára. Notkun lyfsins hjá sjúklingum yngri en 18 ára hefur ekki verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Qalsody

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en þér er gefið lyfið.

Meðganga

Qalsody er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort þú ættir að halda áfram brjóstagjöf eða byrja á meðferð með Qalsody. Læknirinn mun meta mögulegan ávinning af meðferð fyrir þig samanborið við kosti brjóstgjafar fyrir barnið.

Akstur og notkun véla

Lyfið gæti haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ekki má aka eða nota vélar ef vart verður við breytingu á sjón við notkun Qalsody.

Qalsody inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 52 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum 15 ml. Þetta jafngildir 3% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

Qalsody inniheldur kalíum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum 15 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

3. Hvernig nota á Qalsody

Ráðlagður skammtur er 100 mg af toferseni. Fyrstu þrír skammtarnir verða gefnir með 14 daga millibili, á degi 1, degi 15 og degi 29 í meðferðinni. Eftir það verður Qalsody gefið á 28 daga fresti.

Lyfið er gefið með inndælingu með mænuástungu (inn í vökvann sem umlykur mænuna) í neðri hluta baksins. Þetta er gert með því að stinga nál í rýmið umhverfis mænuna. Þetta verður gert af lækni sem hefur reynslu í að framkvæma mænuástungur.

Hversu lengi Qalsody er notað

Læknirinn mun ræða við þig um hversu lengi þú þurfir að fá Qalsody. Ekki má hætta meðferð með Qalsody án þess að leita ráða hjá læknum.

Ef þú missir af Qalsody inndælingu

Ef þú missir af Qalsody skammti, skaltu ráðfæra þig við lækinn svo að hægt sé að gefa hann eins fljótt og auðið er.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir í tengslum við mænuástungu geta komið fyrir þegar Qalsody er gefið eða eftir lyfjagjöfina. Aukaverkanirnar geta m.a. verið höfuðverkur, bakverkur og sýking.

Alvarlegar aukaverkanir

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem sést hafa hjá sjúklingum sem fá Qalsody voru bólga í mænu (*mænubólga*) eða erting eða sköddun taugaróta (*taugarótarbólga*). Algeng einkenni geta m.a. verið:

- slappleiki
- dofi
- óeðlileg tilfinning (náladofi)
- verkur.

Einnig hefur verið tilkynnt um bólgu í tauginni sem tengir augun við heilann (*doppubjúgur*) og hækkaðan þrýsting umhverfis heilann (hækkaður heilaþrýstingur). Doppubjúgur getur stafað af hækkuðum heilaþrýstingi. Algeng einkenni geta m.a. verið:

- óskýr sjón
- tvísýni
- sjóntap
- höfuðverkur.

Tilkynnt hefur verið um bólgu í þekjunni umhverfis heila og mænu (*bakteríulaus mengisbólga eða efnamengisbólga*). Þetta stafar ekki af sýkingu. Algeng einkenni geta m.a. verið:

- höfuðverkur
- hiti
- stífleiki í hálsi
- ógleði
- uppköst.

Láttu lækninn strax vita ef þú ert með einhver af einkennum hér að framan.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- verkur (bakverkur, verkur í handleggjum eða fótleggjum)
- þreyta
- verkur í vöðvum og liðum
- hiti
- aukið prótein og/eða fjöldi hvítra blóðkorna í vökvanum sem umlykur heila og mænu.

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- stífleiki í vöðvum
- taugaverkir, þ.m.t. sviði, stingir, náladofi.

Láttu lækninn vita ef þú tekur eftir þessum eða einhverjum nýjum einkennum sem valda þér áhyggjum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Qalsody

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni after EXP.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má nota lyfið ef vart verður við agnir í lausninni eða ef vökvinn í hettuglasinu er ekki tær og litlaus.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma má hettuglasið með Qalsody í upprunalegum umbúðum í allt að 14 daga við stofuhita (geymið við lægri hita en 30 °C).

Óopnuð hettuglös með Qalsody má taka úr og setja aftur í kæli ef þörf krefur. Óopnuð hettuglös má taka úr upprunalegum umbúðum í að hámarki 6 klukkustundir á dag við stofuhita í að hámarki 6 daga.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Qalsody inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tofersen
- Hvert 15 ml hettuglas inniheldur 100 mg af toferseni.
- Hver ml inniheldur 6,7 mg af toferseni.
- Önnur innihaldsefni eru tvínatríumfosfat, kalíumklóríð, kalsíumklóríð tvíhýdrat, magnesíumklóríð hexahýdrat, natríumklóríð, natríumtvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat, vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Qalsody og pakkningastærðir

Qalsody er tært, litlaus eða gulleitt stungulyf, lausn.
Hver askja af Qalsody inniheldur eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.