

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Qalsody 100 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 15 mL contiene 100 mg di tofersen.

Ogni mL contiene 6,7 mg di tofersen.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino da 15 mL contiene 52 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla, con pH da 6,7 a 7,7.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Qalsody è indicato per il trattamento di adulti affetti da sclerosi laterale amiotrofica (SLA), associata a una mutazione nel gene superossido dismutasi 1 (SOD1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con tofersen deve essere avviato esclusivamente da un medico esperto nella gestione della SLA.

Qalsody deve essere somministrato da operatori sanitari esperti nell'esecuzione di punture lombari, o sotto la loro guida.

Posologia

La dose raccomandata è di 100 mg di tofersen per trattamento.

Il trattamento con tofersen deve essere avviato con 3 dosi di carico, somministrate a intervalli di 14 giorni.

Successivamente, deve essere somministrata una dose di mantenimento una volta ogni 28 giorni.

Dosi saltate o ritardate

Se la seconda dose di carico viene ritardata o saltata, tofersen deve essere somministrato appena possibile e la terza dose di carico deve essere somministrata dopo 14 giorni.

Se la terza dose di carico viene ritardata o saltata, tofersen deve essere somministrato appena possibile e la prima dose di mantenimento deve essere somministrata dopo 28 giorni.

Se una dose di mantenimento viene ritardata o saltata, tofersen deve essere somministrato non appena possibile. Le dosi di mantenimento successive devono essere somministrate ogni 28 giorni dall'ultima dose.

Durata del trattamento

La necessità di continuare la terapia deve essere rivista periodicamente e valutata su base individuale, a seconda della presentazione clinica e della risposta alla terapia del paziente.

Popolazioni speciali

Anziani

L'esperienza con l'uso di tofersen negli anziani è limitata. Tuttavia, sulla base dei dati clinici si prevede che l'efficacia e la sicurezza di tofersen siano simili a quelle osservate in altre fasce d'età studiate.

Non vi sono evidenze di speciali considerazioni posologiche basate sull'età nella somministrazione di tofersen.

Compromissione renale

Tofersen non è stato studiato in pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

Tofersen non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Qalsody nei pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Qalsody è per uso intratecale mediante puntura lombare.

- Si raccomanda di assicurare l'accesso intratecale prima di rimuovere il tappo di plastica dal flaconcino e prelevare la dose di tofersen.
- Subito prima della somministrazione, il tappo di plastica deve essere rimosso dal flaconcino e deve essere applicato un ago da anestesia non spinale alla siringa al fine di prelevare tofersen dal flaconcino. L'ago della siringa è inserito nel flaconcino attraverso il centro del sovrasigillo, per prelevare la dose richiesta di 15 mL (equivalenti a 100 mg) dal flaconcino.
 - Qalsody non deve essere diluito.
 - Non sono necessari filtri esterni, inclusi filtri antibatterici o antiparticolato.
- Si raccomanda di estrarre circa 10 mL di liquido cerebrospinale (LCS) mediante un ago da puntura lombare prima della somministrazione di tofersen.
- Tofersen è somministrato mediante iniezione intratecale in bolo, utilizzando un ago da puntura lombare, nell'arco di 1-3 minuti.

Istruzioni per la preparazione della procedura:

- se indicato dalla condizione clinica del paziente, può essere considerata la sedazione
- se indicato dalla condizione clinica del paziente, può essere considerato il ricorso a tecniche di imaging per guidare la somministrazione intratecale di tofersen
- prima di rimuovere il tappo del flaconcino sul sovrasigillo di alluminio, deve essere confermato che il paziente sia preparato. Un flaconcino non aperto può essere rimesso in frigorifero; per il tempo totale consentito, vedere paragrafo 6.4
- i pazienti devono essere valutati prima e dopo l'iniezione intratecale per individuare la presenza di potenziali condizioni correlate alla puntura lombare, al fine di evitare gravi complicazioni da procedura.

Dopo l'iniezione, è raccomandata l'assistenza standard post-puntura lombare.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Procedura di puntura lombare

La procedura di puntura lombare comporta un rischio di reazioni avverse (come cefalea, dolore dorsale, sindrome post-puntura lombare, infezione).

Mielite e/o radicolite

Sono stati segnalati casi gravi di mielite e radicolite in pazienti trattati con tofersen. Se si sviluppano sintomi coerenti con queste reazioni avverse, devono essere avviati una valutazione diagnostica e un trattamento secondo lo standard di cura.

Pressione endocranica aumentata e/o papilledema

Sono stati segnalati casi gravi di pressione endocranica aumentata e/o papilledema in pazienti trattati con tofersen. Se si sviluppano sintomi coerenti con queste reazioni avverse, devono essere avviati una valutazione diagnostica e un trattamento secondo lo standard di cura.

Trombocitopenia e anomalie della coagulazione

Sono state osservate trombocitopenia e anomalie della coagulazione, inclusa trombocitopenia severa acuta, dopo la somministrazione di altri oligonucleotidi antisense per via sottocutanea o endovenosa. Se clinicamente indicato, sono raccomandati test di laboratorio delle piastrine e della coagulazione prima della somministrazione di tofersen.

Tossicità renale

È stata osservata tossicità renale dopo la somministrazione di oligonucleotidi antisense per via sottocutanea ed endovenosa. Se clinicamente indicato, sono raccomandati test delle proteine urinarie (preferibilmente utilizzando un campione delle prime urine del mattino). In caso di proteine urinarie persistentemente elevate, deve essere considerata un'ulteriore valutazione.

Eccipienti

Sodio

Questo medicinale contiene 52 mg di sodio per 15 mL equivalente al 3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Potassio

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose da 15 mL, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante di altri medicinali per via intratecale con tofersen non è stata valutata e la sicurezza di queste associazioni non è nota.

Tofersen non è un induttore o un inibitore del metabolismo ossidativo mediato dal CYP450; pertanto, non dovrebbe interferire con altri medicinali che interagiscono con queste vie metaboliche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tofersen in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali in cui tofersen non è farmacologicamente attivo non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Tofersen non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

I dati relativi all'uso di tofersen durante l'allattamento negli esseri umani non esistono. Dati farmacodinamici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di tofersen nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con tofersen tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati riguardo ai potenziali effetti sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi di tossicità sugli animali hanno indicato che tofersen non sembra avere effetti dannosi sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tofersen altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

I pazienti che sviluppano disturbi visivi durante il trattamento con tofersen devono essere avvisati di evitare di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse gravi nei partecipanti trattati con tofersen sono state mielite (4,1%), pressione endocranica aumentata e/o papilledema (2,7%), radicolite (1,4%) e meningite asettica (1,4%). Le reazioni avverse più comuni segnalate nei partecipanti trattati con tofersen che hanno ricevuto 100 mg (n = 147) sono state dolore (68,7%), artralgia (36,7%), stanchezza (30,6%), leucociti nel LCS aumentati (27,9%), proteine nel LCS aumentate (26,5%), mialgia (22,4%) e piressia (20,4%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza, utilizzando la convenzione seguente: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); Molto raro ($< 1/10\,000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse nei partecipanti trattati con Qalsody nello Studio 101 e nello Studio 102

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Leucociti nel LCS aumentati [*]	Molto comune
	Proteine nel LCS aumentate	Molto comune
	Papilledema [†]	Comune
	Nevralgia	Comune
	Meningite asettica ^{††}	Comune
	Radicolite [†]	Comune
	Mielite [§]	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Molto comune
	Mialgia	Molto comune
	Rigidità muscoloscheletrica	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore ^{‡‡}	Molto comune
	Stanchezza	Molto comune
	Piressia	Molto comune

^{*} Leucociti nel LCS aumentati comprende i termini preferiti leucociti nel LCS aumentati e pleiocitosi.

[†] Radicolite comprende i termini preferiti radicolopatia e radicolopatia lombare.

[‡] Papilledema comprende i termini preferiti papilledema e pressione endocranica aumentata. Vedere la trattazione in Descrizione di reazioni avverse (*adverse reactions*, AR) selezionate.

[§] Mielite comprende i termini preferiti mielite, mielite trasversa e neurosarcoide. Vedere la trattazione in Descrizione di reazioni avverse selezionate.

^{††} Meningite asettica comprende i termini preferiti meningite chimica e meningite asettica. Vedere la trattazione in Descrizione di reazioni avverse selezionate.

^{‡‡} Dolore comprende i termini preferiti dolore, dolore dorsale e dolore a un arto.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Procedura di puntura lombare

Sono state osservate reazioni avverse associate alla somministrazione di tofersen mediante puntura lombare. Le reazioni avverse comunemente associate alla puntura lombare sono cefalea, dolore dorsale, sindrome post-puntura lombare, infezione. L'incidenza e la severità di questi eventi sono state coerenti con gli eventi attesi in associazione alla puntura lombare.

Mielite e/o radicolite

Negli studi clinici, 6 partecipanti trattati con tofersen 100 mg hanno segnalato reazioni gravi di mielite (4,1%). Il numero di dosi di tofersen somministrate a tali pazienti prima dell'insorgenza della mielite era compreso tra 5 e 58. Quattro partecipanti erano sintomatici e 2 asintomatici. Tutti i 6 partecipanti hanno presentato anomalie alla risonanza magnetica (RM) correlate all'evento. Due partecipanti hanno interrotto il trattamento e l'evento si è risolto. Nei restanti 4 partecipanti, l'evento non ha comportato l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Due partecipanti trattati con tofersen 100 mg hanno segnalato reazioni gravi di radicolite (1,4%). Il numero di dosi di tofersen somministrate a tali partecipanti prima dell'insorgenza della radicolite era compreso tra 1 e 24. Entrambe le reazioni sono state sintomatiche. Un partecipante ha presentato anomalie alla RM correlate all'evento, mentre nell'altro partecipante la RM è risultata nella norma. Nessun partecipante ha interrotto il trattamento e le reazioni si sono risolte con sequele in un partecipante e senza sequele nel secondo partecipante (vedere paragrafo 4.4).

Pressione endocranica aumentata e/o papilledema

Quattro partecipanti trattati con tofersen 100 mg hanno segnalato reazioni gravi di pressione endocranica aumentata e/o papilledema (2,7%). Il numero di dosi di tofersen somministrate a tali partecipanti prima dell'insorgenza di pressione endocranica aumentata e/o papilledema era compreso tra 7 e 18. Tutte e 4 le reazioni avverse di pressione endocranica aumentata e/o papilledema sono state sintomatiche. Nei quattro partecipanti la RM non ha evidenziato alcuna anomalia correlata all'evento. Una reazione ha portato infine all'interruzione permanente di tofersen e un'altra reazione ha portato alla sospensione del trattamento con tofersen; tutte le reazioni si sono rivelate gestibili con lo standard di cura (vedere paragrafo 4.4).

Meningite asettica o chimica

Due partecipanti trattati con tofersen 100 mg hanno segnalato reazioni gravi di meningite asettica o chimica (1,4%). Il numero di dosi di tofersen somministrate a tali partecipanti prima dell'insorgenza di meningite asettica o chimica era compreso tra 5 e 7. Entrambe le reazioni di meningite asettica o chimica sono state sintomatiche. Un partecipante è stato sottoposto a RM, dalla quale non sono emerse anomalie correlate all'evento. Un partecipante ha interrotto tofersen e l'altro no.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)**.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio associato a tofersen negli studi clinici.

In caso di sovradosaggio, deve essere fornita un'assistenza medica di supporto, inclusi il consulto con un operatore sanitario e un'attenta osservazione dello stato clinico del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci del sistema nervoso, codice ATC: **N07XX22**

La SLA-SOD1 è una patologia prevalentemente autosomica dominante che interessa circa il 2% della popolazione affetta da SLA. Le mutazioni nel gene SOD1 determinano un accumulo di una forma tossica della proteina SOD1. Sono state identificate oltre 200 mutazioni uniche SOD1 associate alla SLA, con una durata mediana della malattia di circa 2,3 anni.

Meccanismo d'azione

Il gene SOD1 umano codifica per un abbondante enzima dimerico, la superossido dismutasi rame-zinco (Cu/ZnSOD o SOD1), che catalizza la trasmutazione del superossido (O_2^-) in ossigeno (O_2) e perossido di idrogeno (H_2O_2). Nei pazienti affetti da SLA-SOD1, le mutazioni nel gene SOD1 determinano l'accumulo di una forma tossica della proteina SOD1, che causa danno assonale e neurodegenerazione.

Tofersen è un oligonucleotide antisense (*antisense oligonucleotide*, ASO) che è complementare a una porzione della regione non codificante 3' (3'UTR) del mRNA di SOD1 umano e si lega al mRNA mediante appaiamento delle basi di Watson-Crick (ibridizzazione). Questa ibridizzazione di tofersen al mRNA corrispondente determina una degradazione mediata da RNase-H del mRNA di SOD1, che riduce la quantità di sintesi della proteina SOD1.

Effetti farmacodinamici

Proteina SOD1 nel LCS totale

La SOD1 nel LCS totale è stata misurata nello Studio 101 Parte C (VALOR) e nello Studio 102, come misura indiretta del legame con il target.

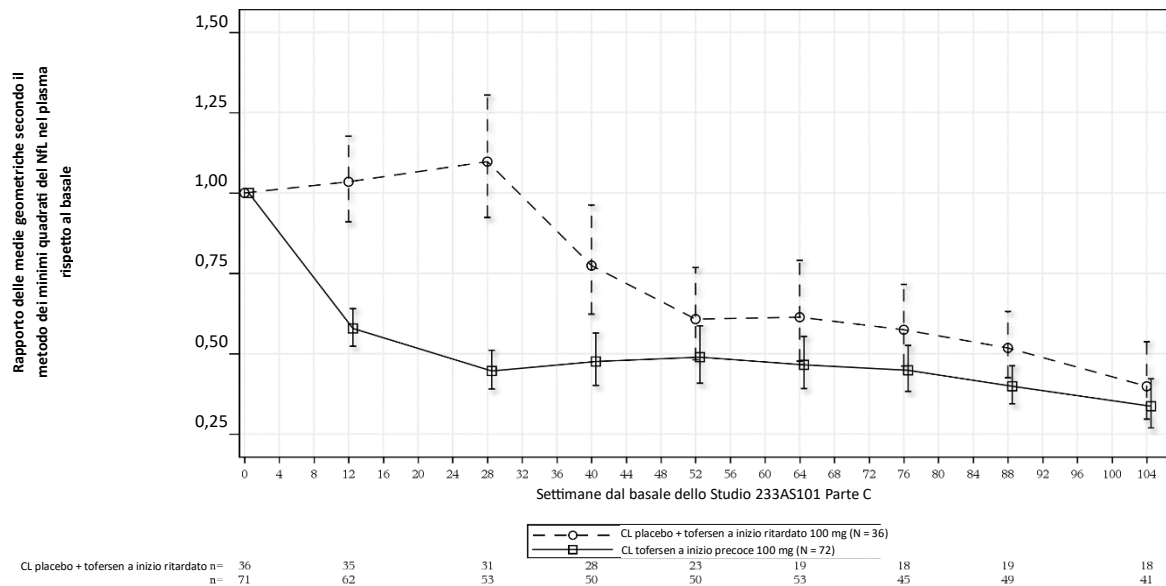
Alla Settimana 28 dello Studio 101 Parte C, è stata osservata una riduzione della proteina SOD1 nel LCS totale del 35% (rapporto delle medie geometriche rispetto al basale) nel gruppo trattato con tofersen in confronto a una riduzione del 2% rispetto al basale nei corrispondenti partecipanti trattati con placebo nella popolazione ITT (differenza dei rapporti delle medie geometriche per tofersen rispetto al placebo: 34% (IC al 95%: 23%; 43%)). La SOD1 nel LCS totale è diminuita fino al giorno 56 circa, dopodiché le riduzioni sono state mantenute nel tempo.

Biomarcatore del neurofilamento a catena leggera (NfL) nel plasma

Il neurofilamento a catena leggera (NfL) nel plasma è stato misurato nello Studio 101 Parte C (VALOR) e nello Studio 102, come marcatore di danno assonale e neurodegenerazione.

Alla Settimana 28 dello Studio 101 Parte C, è stata osservata una riduzione media del NfL nel plasma del 55% (rapporto delle medie geometriche rispetto al basale) nei partecipanti trattati con tofersen (ITT) in confronto a un aumento del 12% con il placebo (differenza dei rapporti delle medie geometriche per tofersen rispetto al placebo: 60% (IC al 95%: 51%; 67%)). I livelli di NfL nel plasma sono diminuiti fino al giorno 113 circa, dopodiché le riduzioni sono state mantenute nel tempo. Le riduzioni del NfL nel LCS sono state coerenti con quelle osservate nel plasma.

Figura 1: Studio 101 Parte C e Studio 102: rapporto delle medie geometriche aggiustato del NFL nel plasma rispetto ai valori al basale, per settimana dello studio, nella popolazione ITT



Abbreviazioni: NFL = neurofilamento a catena leggera; ANCOVA = analisi della covarianza; MI = imputazione multipla; LS = minimi quadrati.

Nota 1: Il basale è definito come il valore al giorno 1 prima del farmaco dello studio clinico. In caso di valore al giorno 1 mancante, come valore al basale sarà utilizzato il valore non mancante (inclusa la visita di screening) più prossimo e precedente alla prima dose.

Nota 2: I valori sotto il limite di quantificazione (*below limit of quantitation*, BLQ) sono fissati a metà del limite inferiore di quantificazione (*lower limit of quantitation*, LLOQ, 4,9 pg/mL) nei calcoli. Per i dati mancanti è utilizzata l'imputazione multipla.

Nota 3: L'analisi ITT si basa sul modello ANCOVA con dati sottoposti a trasformazione logaritmica mediante logaritmo naturale. Il modello include le covariate per il corrispondente valore al basale, ossia il valore logaritmico, la durata della malattia al basale dall'insorgenza dei sintomi e l'uso di riluzolo o edaravone.

Nota 4: La tabella in fondo presenta il numero di partecipanti con dati non mancanti osservati a ciascuna visita.

Elettrofisiologia cardiaca

Le misurazioni dell'ECG e i valori per il gruppo tofersen 100 mg (n = 41) sono risultati simili al gruppo placebo (n = 34) nello Studio 101 Parte C. L'incidenza di anomalie nelle misurazioni dell'ECG è stata più elevata nel gruppo tofersen rispetto al gruppo placebo: 8 partecipanti (11,3%) manifestavano un aumento massimo rispetto al basale della formula di Fridericia (QTcF) da > 30 a 60 ms nel gruppo tofersen, in confronto a 2 partecipanti (5,6%) nel gruppo placebo. Il significato clinico di tale squilibrio non è noto. Nessun partecipante nel gruppo tofersen o placebo ha evidenziato un aumento rispetto al basale del QTcF > 60 ms, e in nessun partecipante è stato osservato un QTcF post-basale massimo > 480 ms.

Immunogenicità

La rilevazione di anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibody*, ADA) è stata molto comune. Non sono state osservate evidenze di un'influenza degli ADA sull'efficacia e sulla sicurezza.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di tofersen è stata valutata in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 28 settimane (Studio 101 Parte C) in partecipanti di età compresa tra 23 e 78 anni con debolezza attribuibile a SLA e con una mutazione SOD1 confermata da laboratorio

centrale. Centootto (108) partecipanti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere il trattamento con tofersen 100 mg o il placebo per 24 settimane (3 dosi di carico seguite da 5 dosi di mantenimento). Sono state valutate quarantadue (42) mutazioni uniche SOD1 e le più comuni risultavano p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) e p.His47Arg (n = 5). Era consentito l'uso concomitante di riluzolo e/o edaravone ai partecipanti trattati con una dose stabile rispettivamente per almeno 30 o 60 giorni prima del basale dello studio.

Le caratteristiche della malattia al basale nella popolazione intent-to-treat (ITT) complessiva erano in genere simili nei partecipanti trattati con tofersen (n = 72) e nei partecipanti trattati con placebo (n = 36), con un punteggio totale alla scala di valutazione funzionale della sclerosi laterale amiotrofica – rivista (ALSFRS-R) al basale di 36,9 (DS: 5,9) nel gruppo tofersen e di 37,3 (DS: 5,81) nel gruppo placebo. Nel gruppo tofersen, il tempo mediano dall'insorgenza dei sintomi è stato più breve (11,4 mesi; intervallo: 1,7; 145,7) rispetto al gruppo placebo (14,6 mesi; intervallo: 2,4; 103,2), e il livello mediano di NfL nel plasma al basale è risultato più elevato (78,5 pg/mL; intervallo da 5 a 329) rispetto al gruppo placebo (64,6 pg/mL; (intervallo: da 8 a 370).

L'endpoint di efficacia primario era la variazione dal basale alla Settimana 28 del punteggio totale alla scala ALSFRS-R. I risultati sono stati numericamente a favore di tofersen, ma non sono statisticamente significativi (popolazione ITT: differenza media aggiustata tofersen-placebo [IC al 95%]: 1,4 [-1,3; 4,1]). Sono state osservate differenze più ampie tra tofersen e placebo in pazienti con valori basali di NfL al di sopra della mediana [differenza media (95% CI) 3,9; (-1,0;8,9)] rispetto ai pazienti con valori basali di NfL al di sotto della mediana [0,6; (-1,3,4,2)]. Anche gli esiti clinici secondari non hanno raggiunto la significatività statistica.

Per consentire il follow-up a lungo termine, i partecipanti che avevano completato lo Studio 101 Parte C hanno avuto l'opportunità di essere arruolati in un'estensione in aperto (Studio 102), in cui tutti i partecipanti hanno ricevuto tofersen 100 mg. In totale, 95 (88%) partecipanti, n = 63 nel gruppo a "inizio precoce" (*early start*, ES: quelli randomizzati a tofersen nello Studio 101 Parte C) e n = 32 nel gruppo "placebo/a inizio ritardato" (*delayed start*, DS: quelli randomizzati al placebo nello Studio 101 Parte C), sono stati arruolati nello Studio 102. Al momento dell'analisi integrata finale, il 33,3% (12/36) dei partecipanti nel gruppo placebo/a inizio ritardato e il 47,2% (34/72) dei partecipanti nel gruppo a inizio precoce avevano completato lo Studio 102, con un'opportunità mediana di follow-up nei due studi di 4,9 anni (intervallo: da 3,6 a 5,4 anni). L'inizio precoce di tofersen (gruppo ES) è stato associato a una tendenza alla riduzione del declino alla scala ALSFRSR, del declino della percentuale del valore predetto della capacità vitale lenta (*slow vital capacity*, SVC) e del declino del megascore alla dinamometria manuale (*handheld dynamometry*, HHD), rispetto al gruppo placebo/inizio ritardato di tofersen (gruppo DS), sebbene le differenze non fossero statisticamente significative.

L'inizio precoce di tofersen (gruppo ES) è stato associato a una riduzione apparente del rischio di decesso o ventilazione permanente (HR [IC al 95%]: 0,64 [0,28; 1,46]) e del rischio di decesso (HR [IC al 95%]: 0,52 [0,20; 1,36]). Non è stato possibile stimare il tempo mediano all'evento a causa del numero limitato di eventi osservati. Tra i partecipanti nell'analisi integrata dello Studio 101 Parte C e dello Studio 102, che avevano una maggiore probabilità di manifestare progressione della malattia più rapida (sulla base dei più elevati livelli di NfL nel plasma al basale), il tempo mediano al decesso o alla ventilazione permanente nel gruppo ES è stato di 253,6 settimane, rispetto a 76,0 settimane nel gruppo placebo/a inizio ritardato.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con tofersen in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la SLA (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di una dose singola e di dosi ripetute di tofersen, somministrato mediante iniezione intratecale, è stata caratterizzata nel plasma e nel LCS di partecipanti adulti affetti da SLA con una mutazione SOD1 e nel tessuto autoptico di partecipanti agli studi clinici deceduti (n = 3).

Assorbimento

La concentrazione massima di valle nel LCS si è verificata con la terza dose, ossia l'ultima dose del periodo di carico. L'accumulo è stato esiguo o assente con la somministrazione mensile dopo la fase di carico; il rapporto di accumulo appare inferiore a 2 volte. Tofersen è trasferito rapidamente dal LCS alla circolazione sistemica, con un tempo mediano ai valori di concentrazione massima (T_{max}) nel plasma compreso tra 2 e 6 ore dopo somministrazione intratecale (IT). Non vi è stato accumulo nelle misure di esposizione plasmatica (C_{max} e AUC) dopo le somministrazioni di mantenimento mensili.

Distribuzione

Tofersen somministrato per via intratecale è risultato ampiamente distribuito all'interno del SNC, raggiungendo livelli terapeutici nei tessuti bersaglio del midollo spinale. L'AUC plasmatica mediana a 100 mg (dati dello Studio 101 Parte C) dopo la prima dose è stata di 13 973,1 ng/mL*h; la concentrazione plasmatica massima mediana (C_{max}) è stata di 824,3 ng/mL, verificatasi a 4-6 ore post-dose. Il volume di distribuzione plasmatico mediano è stato stimato a 48,7 L (124% CV) nello Studio 101 e nello Studio 102; ed era pari a 43,0 L (123% CV) nel gruppo trattato con una dose di 100 mg. L'analisi farmacocinetica dimostra che tofersen somministrato per via intratecale è ampiamente distribuito nei tessuti del sistema nervoso centrale (SNC) ed è trasferito rapidamente dal LCS alla circolazione sistemica.

Legame alle proteine plasmatiche

Tofersen è altamente legato alle proteine plasmatiche umane (legame $\geq 98\%$) a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti o superiori (0,1 e 3 $\mu\text{g/mL}$); ciò limita la filtrazione glomerulare e riduce l'escrezione urinaria del principio attivo. La probabilità di interazioni farmacologiche dovute alla competizione con il legame alle proteine plasmatiche è molto bassa.

Biotrasformazione

Tofersen è metabolizzato attraverso idrolisi mediata da esonucleasi (3'- e 5') e non è né substrato né inibitore o induttore degli enzimi del CYP450.

Eliminazione

La via di eliminazione principale è prevedibilmente l'escrezione urinaria di tofersen immodificato e dei suoi metaboliti. Sebbene non sia possibile misurare l'emivita nel tessuto del SNC negli esseri umani, l'emivita di eliminazione terminale media è stata misurata nel tessuto del SNC di scimmie cynomolgus ed è risultata compresa fra 31 e 40 giorni. La clearance plasmatica mediana nei partecipanti allo Studio 101 e allo Studio 102 è stata stimata a 8,20 L/h (47,3% CV); ed era pari a 6,02 L/h (48,2% CV) alla dose di 100 mg.

Linearità/Non linearità

Nel LCS, la farmacocinetica di tofersen somministrato per via IT aumenta in maniera meno che proporzionale alla dose per dosi comprese tra 20 e 100 mg.

Nel plasma, la farmacocinetica di tofersen somministrato per via IT aumenta in maniera più che proporzionale alla dose per dosi comprese tra 20 e 100 mg.

Immunogenicità

La presenza di anticorpi anti-farmaco (ADA) sembrava ridurre la clearance plasmatica del 37,9%.

Caratteristiche in popolazioni di pazienti specifiche

Anziani

Dei 166 pazienti trattati con tofersen negli studi clinici, in totale 22 pazienti avevano un'età pari o superiore a 65 anni, inclusi 2 di età pari o superiore a 75 anni. Non sono state osservate differenze complessive nella farmacocinetica clinica tra questi pazienti, ma i dati sono limitati.

Compromissione renale

La farmacocinetica di tofersen in pazienti con compromissione renale non è stata studiata.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di tofersen in pazienti con compromissione epatica non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenicità

Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità con tofersen.

Mutagenicità

Tofersen non ha dimostrato evidenze di mutagenicità sulla base di studi di genotossicità preclinici (test di mutagenicità batterica di Ames *in vitro*, test di aberrazione cromosomica *in vitro* e test del micronucleo nel topo *in vivo*).

Tossicità della riproduzione

Sono stati condotti studi di tossicologia della riproduzione somministrando tofersen per via sottocutanea in topi e conigli. In uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrio-fetale condotto nei topi, i maschi di topo nel gruppo trattato con dose elevata di 30 mg/kg (> 50 volte l'esposizione umana [AUC] dopo 100 mg di tofersen) hanno evidenziato degenerazione dei tubuli seminiferi da minima a lieve, dilatazione dei tubuli seminiferi, ritenzione di spermatozoi, apoptosi delle cellule epiteliali, aumento dei detriti cellulari nei testicoli e ipospermia negli epididimi. Tuttavia, non vi sono stati effetti avversi correlati a tofersen sull'accoppiamento e la fertilità o sui parametri spermatici. Le femmine di topo non hanno riportato mortalità o parto prematuro in correlazione con tofersen e non

sono stati osservati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità. Non sono stati osservati effetti avversi correlati a tofersen sullo sviluppo embrio-fetale nei topi e nei conigli (a esposizioni superiori a 40 volte l'esposizione nell'uomo alla dose massima raccomandata nell'uomo). In uno studio sulla riproduzione perinatale/post-natale, non sono stati osservati effetti avversi sulle femmine F0 o sulla crescita e lo sviluppo della prole F1 alla dose massima valutata (30 mg/kg). Tofersen è stato rilevato in campioni di latte di topo in tutti gli animali che lo hanno ricevuto. Tofersen non è farmacologicamente attivo nei topi e nei conigli e ciò limita la validità di questi studi, in quanto non è stato possibile valutare gli effetti dannosi associati alla sottoregolazione di SOD1.

La valutazione microscopica dei tessuti riproduttivi di maschi e femmine negli studi di tossicologia in primati non umani in cui tofersen è farmacologicamente attivo, della durata di 13 settimane e 39 settimane, non ha rivelato effetti sui tessuti riproduttivi.

Tossicologia

In uno studio di tossicologia a dosi ripetute (9 mesi), la somministrazione intratecale di tofersen a scimmie cynomolgus adulte è stata in genere ben tollerata, ad eccezione di una femmina nel gruppo trattato con dose elevata (35 mg; equivalenti a 350 mg per ogni iniezione intratecale negli esseri umani), che ha evidenziato un comportamento descritto come crampi muscolari, dorsiflessione della testa/del collo e postura di inarcamento del dorso simile a opistotono dopo la somministrazione intratecale. L'elettroencefalogramma (EEG) ha indicato l'assenza di crisi convulsiva. I dosaggi senza effetti avversi osservabili negli studi di tossicologia cronica a dosi ripetute sono stati 150 mg/kg per somministrazione sottocutanea nel topo e 12 mg per somministrazione intratecale nel primate non umano di 9 mesi. Utilizzando il primate non umano come specie più sensibile, una dose di 12 mg si converte in una dose umana equivalente (*human-equivalent dose*, HED) di 120 mg (sulla base del rapporto del volume del LCS scimmia-essere umano). Il margine di sicurezza (1,2 volte) per le dosi intratecali nelle scimmie rispetto alle dosi intratecali negli esseri umani si basa sull'HED convertita, tenendo in considerazione la differenza di volume nel LCS (circa 10 volte tra essere umano e scimmie). Pertanto, non sono stati osservati effetti di tossicità a livelli di dose equivalenti a 120 mg negli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato
Potassio cloruro
Calcio cloruro diidrato
Magnesio cloruro esaidrato
Sodio cloruro
Sodio diidrogeno fosfato diidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

60 mesi

Condizioni di conservazione temporanea

Il flaconcino di Qalsody nel suo imballaggio originale può essere conservato fino a 14 giorni a temperatura ambiente (conservare al di sotto di 30 °C).

I flaconcini integri di Qalsody possono essere tolti dal frigorifero e rimessi in frigorifero, se necessario. I flaconcini integri possono essere estratti dall'imballaggio originale per non più di 6 ore al giorno, a temperatura ambiente, per un massimo di 6 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione temporanea dei flaconcini integri del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro di tipo I trasparente da 20 mL con tappo in gomma clorobutilica e sigillo in alluminio con coperchio in plastica a strappo.

Qalsody è disponibile in una confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nella preparazione e nella somministrazione di tofersen per via intratecale deve essere utilizzata una tecnica asettica.

Solo monouso.

Istruzioni per la preparazione del flaconcino:

- Prima della somministrazione, il flaconcino conservato in frigorifero deve essere lasciato riscaldare a temperatura ambiente (25 °C) senza ricorrere a fonti di calore esterne.
- Il flaconcino non deve essere agitato.
- Qalsody non contiene conservanti. Una volta aspirata nella siringa, la soluzione deve essere somministrata immediatamente (entro 4 ore dalla rimozione dal frigorifero) a temperatura ambiente; in caso contrario, deve essere eliminata.
- La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima del prelievo dal flaconcino. La soluzione deve essere essenzialmente priva di particelle visibili. Deve essere somministrata solo una soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla. In caso contrario, il flaconcino non deve essere usato.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1783/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 maggio 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4,2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di analizzare nel dettaglio se l'inizio del trattamento con tofersen in pazienti presintomatici con SLA-SOD-1 può ritardare o anche prevenire l'insorgenza di SLA clinicamente manifesta (CMALS), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali dello studio di fase 3 in pazienti SLA-SOD-1 clinicamente presintomatici (Studio ATLAS 233AS303).	entro il 31 dicembre 2028
Al fine di caratterizzare la sopravvivenza variante-specifica, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali dell'analisi integrata descrittiva sulla durata di malattia (sopravvivenza) in base ai tipi di varianti SOD-1 nei pazienti trattati con tofersen (studi 101/102, registri di malattia) rispetto a pazienti non trattati con tofersen (registri di malattia, dati di storia naturale/letteratura).	entro il 30 giugno 2027
Al fine di verificare ulteriormente la sicurezza a lungo termine di tofersen nei pazienti con SLA-SOD-1, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio osservazionale basato su registri (studio 233AS401), secondo un protocollo concordato.	Annuale (con rivalutazione annuale)
Al fine di assicurare un monitoraggio adeguato della sicurezza e dell'efficacia di tofersen nel trattamento di pazienti con SLA-SOD1, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire aggiornamenti annuali su qualsiasi nuova informazione relativa alla sicurezza ed efficacia di tofersen.	Annuale (con rivalutazione annuale)

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE DI CARTONE ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Qalsody 100 mg soluzione iniettabile
tofersen

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino da 15 mL contiene 100 mg di tofersen (6,7 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Disodio fosfato, potassio cloruro, calcio cloruro diidrato, magnesio cloruro esaidrato, sodio cloruro, sodio diidrogeno fosfato diidrato, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intratecale.
Solo monouso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1783/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE
DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Qalsody 100 mg soluzione iniettabile
tofersen
uso intratecale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 mg/15 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Qalsody 100 mg soluzione iniettabile tofersen

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Qalsody e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Qalsody
3. Come viene somministrato Qalsody
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Qalsody
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Qalsody e a cosa serve

Qalsody contiene il principio attivo tofersen, che fa parte di un gruppo di medicinali noti come *oligonucleotidi antisense*.

Questo medicinale è usato negli adulti per il trattamento di un tipo di *sclerosi laterale amiotrofica* (SLA) causato da mutazioni (modifiche) in un gene chiamato SOD1.

La SLA provocata da mutazioni nel gene SOD1 è un raro tipo di malattia dei motoneuroni che colpisce le cellule nervose del cervello e del midollo spinale.

Le mutazioni nel gene SOD1 causano l'accumulo di una forma tossica della proteina SOD1. Questo provoca la distruzione dei motoneuroni (le cellule nervose responsabili di inviare istruzioni ai muscoli), e determina debolezza e perdita di massa nei muscoli, inclusi quelli usati per respirare e deglutire.

Qalsody agisce riducendo l'accumulo della proteina SOD1. Ciò aiuta a prevenire la distruzione dei motoneuroni e può rallentare la perdita di forza muscolare.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Qalsody

Qalsody non deve esserle somministrato

- se è **allergico a tofersen** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di iniziare il trattamento se rientra in questo caso.

Avvertenze e precauzioni

Dopo la somministrazione di Qalsody mediante puntura lombare vi è un rischio di effetti indesiderati (vedere paragrafo 3). Tali effetti possono includere mal di testa, mal di schiena e infezione. In un piccolo numero di pazienti è stato segnalato lo sviluppo di infiammazione del midollo spinale (*mielite*) o di irritazione o danno delle radici dei nervi (*radicolite*) dopo la somministrazione di Qalsody. È necessario che lei ne conosca i sintomi durante il trattamento con questo medicinale. Vedere *Effetti indesiderati gravi* al paragrafo 4 di questo foglio illustrativo.

In un piccolo numero di pazienti trattati con Qalsody è stato segnalato lo sviluppo di gonfiore del nervo ottico nell'occhio (*papilledema*) e/o un aumento della pressione intorno al cervello (pressione endocranica aumentata). Vedere *Effetti indesiderati gravi* al paragrafo 4 di questo foglio illustrativo.

Esami prima del trattamento

È possibile che debba sottoporsi a un **esame delle urine** (per controllare i reni) e a un **esame del sangue** (per controllare che la coagulazione del sangue avvenga correttamente) prima di iniziare il trattamento. Questo perché altri medicinali dello stesso gruppo di Qalsody possono avere un effetto sui reni e sulle cellule del sangue che favoriscono la coagulazione. È possibile che questi esami non siano necessari ogni volta che riceve Qalsody.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere somministrato ai bambini e agli adolescenti di età inferiore a 18 anni. L'uso di questo medicinale nei pazienti di età inferiore a 18 anni non è stato studiato.

Altri medicinali e Qalsody

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di ricevere questo medicinale.

Gravidanza

L'uso di Qalsody non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Il medico la aiuterà a decidere se proseguire l'allattamento o iniziare la terapia con Qalsody. Il medico valuterà il possibile beneficio della terapia per lei e il beneficio dell'allattamento per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale potrebbe alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Non guidi veicoli e non usi macchinari se nota un'alterazione della visione con Qalsody.

Qalsody contiene sodio

Questo medicinale contiene 52 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per 15 mL. Questo equivale al 3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Qalsody contiene potassio

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per 15 mL, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

3. Come viene somministrato Qalsody

La dose raccomandata è 100 mg di tofersen. Le prime tre dosi saranno somministrate a intervalli di 14 giorni il giorno 1, il giorno 15 e il giorno 29 di trattamento. Successivamente, Qalsody sarà somministrato ogni 28 giorni.

Questo medicinale è somministrato mediante iniezione intratecale (nel liquido che circonda il midollo spinale) nella parte inferiore della schiena mediante puntura lombare. La procedura viene eseguita da un medico esperto in punture lombari.

Per quanto tempo viene usato Qalsody

Il medico discuterà con lei per quanto tempo è necessario il trattamento con Qalsody. Non interrompa il trattamento con Qalsody senza consultare il medico.

Se salta un'iniezione di Qalsody

Se salta una dose di Qalsody, si rivolga al medico in modo che la dose saltata le possa essere somministrata non appena possibile.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati legati alla puntura lombare possono verificarsi durante la somministrazione di Qalsody o successivamente. Gli effetti indesiderati possono comprendere mal di testa, mal di schiena e infezione.

Effetti indesiderati gravi

Gli effetti indesiderati più gravi osservati nei pazienti trattati con Qalsody sono stati infiammazione del midollo spinale (*mielite*) o irritazione e danno delle radici nervose (*radicolite*). I sintomi comuni possono comprendere:

- debolezza
- intorpidimento
- sensazioni anomale (formicolamento)
- dolore.

Sono stati segnalati anche gonfiore del nervo che collega gli occhi al cervello (*papilledema*) e aumento della pressione intorno al cervello (pressione endocranica aumentata). Il papilledema può essere una conseguenza della pressione endocranica aumentata. I sintomi comuni possono comprendere:

- visione annebbiata
- visione doppia
- perdita della vista
- mal di testa.

È stata segnalata infiammazione della membrana che circonda il cervello e il midollo spinale (*meningite asettica o chimica*), non causata da un'infezione. I sintomi comuni possono comprendere:

- mal di testa
- febbre
- rigidità del collo
- nausea
- vomito.

Informi immediatamente il medico se compare uno qualsiasi dei sintomi sopra elencati.

Altri effetti indesiderati

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10)

- dolore (mal di schiena, dolore alle braccia o alle gambe)
- sensazione di stanchezza
- dolore ai muscoli e alle articolazioni
- febbre
- aumento delle proteine e/o del numero di globuli bianchi presenti nel liquido che circonda il cervello e il midollo spinale.

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- debolezza muscolare
- dolore a un nervo, comprendente sensazioni di bruciore, dolore lancinante e formicolamento.

Informi il medico se nota questi sintomi o sintomi nuovi che la preoccupano.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga **al medico, al farmacista o all'infermiere**. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Qalsody

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non usi questo medicinale se nota particelle nella soluzione o se il liquido nel flaconcino non è limpido e incolore.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Il flaconcino di Qalsody nella sua confezione di cartone originale può essere conservato fino a 14 giorni a temperatura ambiente (conservare al di sotto di 30 °C).

I flaconcini non aperti di Qalsody possono essere tolti dal frigorifero e rimessi in frigorifero, se necessario. I flaconcini non aperti possono essere tenuti fuori dalla confezione di cartone originale per non più di 6 ore al giorno a temperatura ambiente, per un massimo di 6 giorni.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Qalsody

- Il principio attivo è tofersen
- Ogni flaconcino da 15 mL contiene 100 mg di tofersen.
- Ogni mL contiene 6,7 mg di tofersen.
- Gli altri componenti sono disodio fosfato, potassio cloruro, calcio cloruro diidrato, magnesio cloruro esaidrato, sodio cloruro, sodio diidrogeno fosfato diidrato, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Qalsody e contenuto della confezione

Qalsody è una soluzione iniettabile limpida, da incolore a leggermente gialla.
Ogni confezione di Qalsody contiene un flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

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

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

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.