

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Qalsody 100 mg injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 15 ml flakone yra 100 mg toferseno (*tofersenum*).
Kiekviename ml yra 6,7 mg toferseno.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename 15 ml flakone yra 52 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas

Skaidrus ir bespalvis arba gelsvas tirpalas, kurio pH yra 6,7–7,7.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Qalsody skirtas suaugusiųjų, sergančių šonine amiotrofine skleroze (ŠAS), susijusia su mutacija superoksido dismutazės 1 (SOD1) gene, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą tofersenu turi pradėti tik gydytojas, turintis ŠAS gydymo patirties.

Qalsody turi būti suleidžiamas sveikatos priežiūros specialistų, turinčių patirties atliekant juosmenines punkcijas, arba jiems vadovaujant.

Dozavimas

Rekomenduojama vienkartinė toferseno dozė yra 100 mg.

Gydymą tofersenu reikia pradėti nuo 3 įsotinamųjų dozių, skiriamų intervalais, tarp kurių turi būti 14 dienų pertrauka.

Po to kas 28 dienas būtina suleisti palaikomąją dozę.

Praleistos arba pavėluotai suleistos dozės

Praleidus arba pavėluotai suleidus antrąją įsotinamąją dozę, toferseno reikia suleisti kiek galima greičiau, o trečiąją įsotinamąją dozę reikia suleisti po 14 dienų.

Praleidus arba pavėluotai suleidus trečiąją įsotinamąją dozę, toferseno reikia suleisti kiek galima greičiau, o pirmąją palaikomąją dozę reikia suleisti po 28 dienų.

Praleidus arba pavėluotai suleidus palaikomąją dozę, toferseno reikia suleisti kiek galima greičiau. Tolesnes palaikomasias dozes reikia leisti kas 28 dienas po paskutinės dozės suleidimo.

Gydymo trukmė

Reikia reguliariai peržiūrėti poreikį tęsti gydymą ir apsvarstyti konkrečiu atveju, priklausomai nuo paciento klinikinės būklės ir organizmo atsako į gydymą.

Ypatingos populiacijos

Senyvi asmenys

Toferseno vartojimo senyviems asmenims patirties yra nedaug. Tačiau, remiantis turimais klinikiniais duomenimis, tikėtina, kad toferseno veiksmingumas ir saugumas yra panašus kaip ir kitose tirtose amžiaus grupėse.

Duomenų apie specialius toferseno dozės reikalavimus skirtingo amžiaus pacientams nėra.

Sutrikusi inkstų funkcija

Toferseno tyrimų pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Toferseno tyrimų pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta.

Vaikų populiacija

Qalsody saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Qalsody skirtas leisti į povoratinklinę ertmę, atliekant juosmeninę punkciją.

- Prieš nuimant plastikinį dangtelį nuo flakono ir įtraukiant toferseno dozę, rekomenduojama užtikrinti prieigą prie povoratinklinės ertmės.
- Prieš pat suleidimą reikia nuimti plastikinį dangtelį nuo flakono ir prie švirkšto prijungti nespinalinės anestezijos adatą, kad iš flakono būtų galima įtraukti toferseno. Švirkšto adata įkišama į flakoną per gaubtelio centrą, kad iš flakono būtų įtraukta reikiama 15 ml (atitinkanti 100 mg) dozė.
 - Qalsody skiesti negalima.
 - Išorinių filtrų, įskaitant bakterijų arba dalelių filtrus, naudoti nereikia.
- Prieš suleidžiant toferseno rekomenduojama juosmeninės punkcijos adata pašalinti maždaug 10 ml cerebrospinalinio skysčio (angl. *cerebrospinal spinal fluid, CSF*).
- Toferseno iš karto (*bolus* būdu) juosmeninės punkcijos adata suleidžiama į povoratinklinę ertmę per 1–3 minutes.

Procedūrinė ruošimo instrukcija

- Gali reikėti sedacijos, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę.
- Atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę, leidžiant toferseno į povoratinklinę ertmę gali reikėti naudoti vaizdinimo metodus.
- Prieš nuimant flakono dangtelį virš aliumininio gaubtelio, reikia įsitikinti, kad pacientas yra paruoštas. Neatidarytą flakoną galima vėl įdėti į šaldytuvą; bendras leidžiamas laikas nurodytas 6.3 skyriuje.

- Prieš atliekant injekciją į povoratinklinę ertmę ir po to reikia įvertinti, ar pacientams nėra būklių, galinčių apsunkinti juosmeninės punkcijos atlikimą, kad būtų išvengta sunkių su procedūra susijusių komplikacijų.

Po injekcijos rekomenduojama standartinė po juosmeninės punkcijos taikoma priežiūra.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Juosmeninės punkcijos procedūra

Juosmeninės punkcijos procedūra susijusi su nepageidaujamų reakcijų (pvz., galvos skausmo, nugaros skausmo, reakcijos į juosmeninę punkciją sindromo, infekcijos) rizika.

Mielitas ir (arba) radikulitas

Tofersenu gydomiems pacientams nustatyta sunkių mielito ir radikulito atvejų. Jeigu pasireiškia šioms nepageidaujamoms reakcijoms būdingų simptomų, reikia taikyti diagnostinį vertinimą ir gydymą pagal gydymo standartą.

Padidėjęs intrakranijinis spaudimas ir (arba) regos nervo disko edema

Tofersenu gydomiems pacientams nustatyti sunkūs padidėjusio intrakranijinio spaudimo ir (arba) regos nervo disko edemos atvejai. Jeigu pasireiškia šioms nepageidaujamoms reakcijoms būdingų simptomų, reikia taikyti diagnostinį vertinimą ir gydymą pagal gydymo standartą.

Trombocitopenija ir krešėjimo sutrikimai

Suleidus po oda arba į veną leidžiamų priešprasmių oligonukleotidų, nustatyta trombocitopenija ir krešėjimo sutrikimų, įskaitant ūminę sunkią trombocitopeniją. Jeigu yra klinikinių indikacijų, prieš skiriant toferseną, rekomenduojama atlikti trombocitų ir krešėjimo laboratorinius tyrimus.

Toksinis poveikis inkstams

Suleidus po oda arba į veną leidžiamų priešprasmių oligonukleotidų, nustatytas toksinis poveikis inkstams. Jeigu yra klinikinių indikacijų, rekomenduojama atlikti baltymo kiekio šlapime tyrimus (pageidautina, naudojant pirmojo rytinio šlapimo mėginį). Išliekant padidėjusiam baltymo kiekiui šlapime, reikia apsvarstyti tolesnio vertinimo poreikį.

Pagalbinės medžiagos

Natris

Kiekvienoje šio vaistinio preparato 15 ml dozėje yra 52 mg natrio, tai atitinka 3 % didžiausios PSO rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Kalis

Šio vaistinio preparato 15 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Kitų į povoratinklinę ertmę leidžiamų vaistinių preparatų vartojimas kartu su tofersenu neištirtas, šių derinių saugumas nežinomas.

Tofersenas nėra CYP450 sąlygojamo oksidacinio metabolizmo induktorius arba inhibitorius, todėl jo sąveika su kitais vaistiniais preparatais, kuriems būdingi šie metabolizmo keliai, nėra tikėtina.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie toferseno vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais, kurių organizme tofersenas nėra farmakologiškai aktyvus, tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Toferseno nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Duomenų apie toferseno vartojimą moterų žindymo metu nėra. Esami farmakodinamikos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad toferseno išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo tofersenu.

Vaisingumas

Duomenų apie galimą poveikį žmonių vaisingumui nėra. Toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais parodė, kad kenksmingo toferseno poveikio patinų ar patelių vaisingumui nesitikima (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tofersenas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Pacientus, kuriems vartojant toferseną sutrinka regėjimas, reikia įspėti vengti vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Tofersenu gydomiems tiriamiesiems nustatytos šios sunkios nepageidaujamos reakcijos: mielitas (2,7 %), padidėjęs intrakranijinis spaudimas ir (arba) regos nervo disko edema (2,7 %), radikulitas (1,4 %) ir aseptinis meningitas (1,4 %). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos tofersenu gydomiems tiriamiesiems, buvo skausmas (66 %), artralgija (34 %), nuovargis (28,6 %), leukocitų skaičiaus padidėjimas CSF (26,5 %), baltymų kiekio padidėjimas CSF (26,5 %), mialgija (19 %) ir karščiavimas (18,4 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos sugrupuotos pagal organų sistemų klasę ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$);

retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos Qalsody gydomiems tiriamiesiems tyrimo 101 ir tyrimo 102 metu

Organų sistemų klasė (OSK)	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Nervų sistemos sutrikimai	Leukocitų skaičiaus padidėjimas CSF*	Labai dažnas
	Baltymų kiekio padidėjimas CSF	Labai dažnas
	Regos nervo disko edema†	Dažnas
	Neuralgija	Dažnas
	Aseptinis meningitas††	Dažnas
	Radikulitas†	Dažnas
	Mielitas§	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Labai dažnas
	Mialgija	Labai dažnas
	Skeleto ir raumenų sustingimas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skausmas††	Labai dažnas
	Nuovargis	Labai dažnas
	Karščiavimas	Labai dažnas

* Leukocitų skaičiaus padidėjimas CSF apima padidėjusio leukocitų skaičiaus CSF ir pleocitozės tinkamiausius terminus.

† Radikulitas apima radikulopatijos ir juosmeninės radikulopatijos tinkamiausius terminus.

‡ Regos nervo disko edema apima regos nervo disko edemos ir padidėjusio intrakranijinio spaudimo tinkamiausius terminus. Žr. diskusiją „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų (NR) apibūdinimas“.

§ Mielitas apima mielito, skersinio mielito ir neurosarkoidozės tinkamiausius terminus. Žr. diskusiją „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

†† Aseptinis meningitas apima cheminio meningito ir aseptinio meningito tinkamiausius terminus. Žr. diskusiją „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

‡‡ Skausmas apima skausmo, nugaros skausmo ir galūnių skausmo tinkamiausius terminus.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Juosmeninės punkcijos procedūra

Nustatyta nepageidaujamų reakcijų, susijusių su toferseno vartojimu juosmeninės punkcijos būdu. Nepageidaujamos reakcijos, dažnai siejamos su juosmenine punkcija, yra galvos skausmas, nugaros skausmas, reakcijos į juosmeninę punkciją sindromas, infekcija. Šių reiškinių dažnis ir sunkumas buvo panašus į reiškinių, kurių tikimasi atliekant juosmeninę punkciją.

Mielitas ir (arba) radikulitas

Klinikinių tyrimų metu 4 tiriamiesiems, gydytiems 100 mg toferseno, nustatyta sunkių reakcijų, pasireiškusių mielitu (2,7 %). Iki mielito atsiradimo pradžios buvo suleista nuo 5 iki 15 toferseno dozių. Dviems tiriamiesiems pasireiškė simptomų, 2 tiriamiesiems simptomų nebuvo. Visiems 4 tiriamiesiems magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimais nustatyta su reiškinio susijusių pakitimų. Dviejų tiriamųjų gydymas buvo nutrauktas ir reiškinys praėjo. Likusiems 2 tiriamiesiems dėl šio reiškinio gydymo nutraukti nereikėjo (žr. 4.4 skyrių).

Dviems tiriamiesiems, gydytiems 100 mg toferseno, nustatyta sunkių reakcijų, pasireiškusių radikulitu (1,4 %). Iki radikulito atsiradimo pradžios buvo suleista nuo 1 iki 24 toferseno dozių. Abi reakcijos buvo su simptomais. Vienam tiriamajam MRT tyrimu nustatyta su reiškinio susijusių pakitimų, o kito dalyvio MRT tyrimo rezultatai buvo normalūs. Nė vienam tiriamajam gydymas nebuvo nutrauktas ir reakcijos praėjo: vienam tiriamajam – su pasekmėmis, o antram – be pasekmių (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjęs intrakranijinis spaudimas ir (arba) regos nervo disko edema

Keturiems tiriamiesiems, gydytiems 100 mg toferseno, nustatyta sunkių reakcijų, pasireiškusių padidėjusiu intrakranijiniu spaudimu ir (arba) regos nervo disko edema (2,7 %). Iki padidėjusio intrakranijinio spaudimo ir (arba) regos nervo disko edemos atsiradimo pradžios buvo suleista nuo 7 iki 18 toferseno dozių. Visais 4 atvejais padidėjusio intrakranijinio spaudimo ir (arba) regos nervo

disco edemos reakcijos buvo su simptomais. Nė vienam iš keturių tiriamųjų su reiškiniu susijusių pakitimų MRT tyrimais nenustatyta. Dėl vienos reakcijos galiausiai prirėkė visiškai nutraukti toferseno vartojimą, dėl vienos reakcijos toferseno vartojimą reikėjo nutraukti laikinai. Visas reakcijas pavyko gydyti taikant standartinį gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Aseptinis arba cheminis meningitas

Dviems tiriamiesiems, gydytiems 100 mg toferseno, nustatyta sunkių reakcijų, pasireiškusių aseptiniu arba cheminiu meningitu (1,4 %). Iki aseptinio arba cheminio meningito atsiradimo pradžios buvo suleista nuo 5 iki 7 toferseno dozių. Abi aseptinio arba cheminio meningito reakcijos buvo su simptomais. Vienam tiriamajam atliktas MRT tyrimas, kuriuo su reiškiniu susijusių pakitimų nenustatyta. Vienam tiriamajam toferseno vartojimas buvo nutrauktas, kitam nebuvo.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Toferseno perdozavimo atvejų klinikinių tyrimų metu nenustatyta.

Perdozavus turi būti taikoma palaikomoji medicininė priežiūra, įskaitant konsultaciją su sveikatos priežiūros specialistu bei atidų paciento klinikinės būklės stebėjimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti nervų sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – **N07XX22**.

SOD1-ŠAS dažniausiai yra autosominiu-dominantiniu būdu paveldimas sutrikimas, paveikiantis maždaug 2 % ŠAS sergančios populiacijos. Mutacijos SOD1 gene sąlygoja toksinės SOD1 baltymo formos kaupimąsi. Nustatyta daugiau kaip 200 unikalių SOD1 mutacijų, susijusių su ALS, o ligos trukmės mediana – maždaug 2,3 metų.

Veikimo mechanizmas

Žmogaus SOD1 genas koduoja gausiai esantį dimerinį fermentą – vario / cinko superoksido dismutazę (Cu/ZnSOD arba SOD1), kuris katalizuoja superoksido ($O_2^{\cdot -}$) transmutaciją į deguonį (O_2) ir vandenilio peroksidą (H_2O_2). SOD1-ŠAS sergantiems pacientams mutacijos SOD1 gene sąlygojo toksinės SOD1 baltymo formos kaupimąsi; tai sukėlė aksonų pažeidimą ir neurodegeneraciją.

Tofersenas yra priešprasmis oligonukleotidas (PPO), komplementarus žmogaus SOD1 koduojančios mRNR 3' netransliuojamai sričiai (angl. 3' *untranslated region*, 3'UTR); jis jungiasi prie mRNR pagal *Watson-Crick* bazių poravimo modelį (hibridizaciją). Ši toferseno hibridizacija su komplementaria mRNR sukelia RNazės-H sąlygojamą SOD1 koduojančios mRNR degradaciją, dėl ko sumažėja SOD1 baltymo sintezė.

Farmakodinaminis poveikis

Bendroji SOD1 baltymo koncentracija CSF

Bendroji SOD1 koncentracija CSF buvo matuojama tyrimo 101 C dalyje (VALOR) ir tyrime 102 kaip netiesioginis jungimosi prie taikinio laipsnio rodiklis.

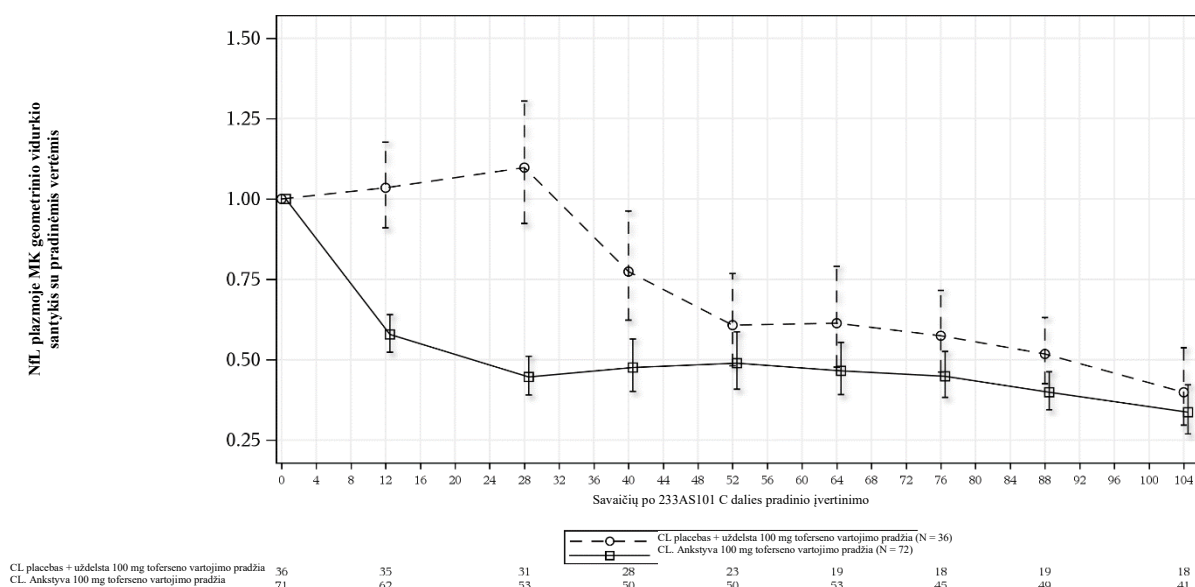
28 savaitę tyrimo 101 C dalyje nustatytas bendrosios SOD1 baltymo koncentracijos sumažėjimas CSF 35 % (geometrinio vidurkio santykis su pradinio įvertinimo rodikliu) tofersenu gydomai grupei, palyginti su 2 % sumažėjimu nuo pradinio įvertinimo atitinkamiems placebo vartojusiems tiriamiesiems atrinktoje gydyti (angl. *intent to treat*, ITT) populiacijoje (toferseno ir placebo geometrinio vidurkio santykio skirtumas: 34 % (95 % PI: 23 %; 43 %). Bendroji SOD1 koncentracija CSF mažėjo iki maždaug 56 dienos, po to sumažėjimas laikui bėgant išliko stabilus.

Neurofilamentų lengvosios grandinės (NfL) koncentracijos plazmoje biožymuo

Neurofilamentų lengvosios grandinės (angl. *neurofilament light chain*, NfL) koncentracija plazmoje buvo matuojama tyrimo 101 C dalyje (VALOR) ir tyrime 102 kaip aksonų pažeidimo ir neurodegeneracijos žymuo.

28 savaitę tyrimo 101 C dalyje tofersenu gydomiems tiriamiesiems (ITT) vidutinė NfL koncentracija plazmoje sumažėjo 55 % (geometrinio vidurkio santykis su pradine verte), palyginti su 12 % padidėjimu vartojant placebo (toferseno ir placebo geometrinio vidurkio santykio skirtumas: 60 % (95 % PI: 51 %; 67 %). NfL koncentracija plazmoje mažėjo iki maždaug 113 dienos, po to sumažėjimas laikui bėgant išliko stabilus. NfL koncentracijos CSF mažėjimas buvo panašus, palyginti su mažėjimu plazmoje.

1 pav. Tyrimo 101 C dalis: NfL koncentracijos plazmoje koreguoto geometrinio vidurkio santykis su pradinėmis vertėmis ITT populiacijoje pagal tyrimo savaitę



Santrumpos: NfL = neurofilamentų lengvoji grandinė; ANCOVA = kovariančių analizė; MI = kartotinis priskyrimas (angl. *multiple imputation*, MI); MK = mažiausieji kvadratai.

- 1 pastaba: pradinis įvertinimas apibrėžiamas kaip 1 (pirmą) dieną nustatyta vertė prieš klinikinio tyrimo vaistinio preparato vartojimą. Jeigu 1 dienos vertės nėra, netrūkstanta vertė (įskaitant atrankos vizitą), artimiausia pirmajai dozei ir ankstesnė už ją bus naudojama kaip pradinė vertė.
- 2 pastaba: skaičiavimuose vertės, mažesnės už kiekybinio nustatymo ribą (MKNR), nustatomos kaip pusė apatinės kiekybinio nustatymo ribos (AKNR, 4,9 pg/ml). Trūkstantiems duomenims taikomas kartotinis priskyrimas.
- 3 pastaba: ITT analizė paremta ANCOVA modeliu su natūriniu logaritmu transformuotais duomenimis. Modelis apima atitinkamos pradinės vertės, t. y., logaritminės vertės, pradinės ligos trukmės nuo simptomų pradžios ir riluzolo arba edaravono vartojimo, kovariantes.
- 4 pastaba: toliau lentelėje pateikiamas tiriamųjų skaičius su nustatytais netrūkstantais duomenimis kiekvieno apsilankymo metu.

Širdies elektrofiziologija

Tyrimo 101 C dalies metu gauti toferseno 100 mg grupės (n = 41) EKG rodmenys ir vertės buvo panašios į placebo grupės (n = 34). EKG rodmenų nukrypimų nuo normos dažnis buvo didesnis toferseno grupėje, palyginti su placebo grupe; 8 tiriamiesiems (11,3 %) toferseno grupėje nustatytas didžiausias padidėjimas nuo > 30 iki 60 ms nuo pradinio įvertinimo pagal *Fridericia* formulę (QTcF), palyginti su 2 dalyviais (5,6 %) placebo grupėje. Šios neatitikties klinikinė reikšmė nežinoma. Nė

vienam tiriamajam toferseno arba placebo grupėje nenustatytas QTcF > 60 ms padidėjimas nuo pradinio įvertinimo ir nė vienam tiriamajam nenustatyta didžiausia po pradinio įvertinimo QTcF > 480 ms vertė.

Imunogeniškumas

Labai dažnais atvejais aptikta antikūnų prieš vaistinį preparatą (APV). Įrodymų, pagrindžiančių APV įtaką veiksmingumui ar saugumui, negauta. Vis dėlto duomenų dar nepakanka.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Toferseno veiksmingumas buvo vertinamas atliekant 28 savaičių trukmės, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą (tyrimą 101, C dalį), kuriame dalyvavo 23–78 metų tiriamieji, kuriems nustatytas ŠAS sukeltas silpnumas ir yra centrinės laboratorijos patvirtinta SOD1 mutacija. Šimtas aštuoni (108) tiriamieji buvo atsitiktinės atrankos būdu suskirstyti santykiu 2:1 vartoti arba 100 mg toferseno, arba placebo 24 savaites (3 įšotinamąsias dozes ir po to 5 palaikomąsias dozes). Buvo vertinamos keturiasdešimt dvi (42) unikalios SOD1 mutacijos; dažniausios buvo p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) ir p.His47Arg (n = 5). Kartu vartoti riluzolą ir (arba) edaravoną buvo leidžiama tiriamiesiems, kurie iki tyrimo pradinio įvertinimo vartojo stabilią dozę atitinkamai bent 30 arba 60 dienų.

Pradinės ligos charakteristikos atrinktoje gydyti (ITT) populiacijoje tofersenu gydomiems tiriamiesiems (n = 72) ir placebo gydomiems tiriamiesiems (n = 36) iš esmės buvo panašios, o bendras balas pagal ŠAS funkcinio vertinimo skalę (angl. *ALS Functional Rating Scale–Revised*, ALSFRS-R) pradinio įvertinimo metu toferseno grupėje buvo 36,9 (SN: 5,9), placebo grupėje – 37,3 (SN: 5,81). Toferseno grupėje laiko mediana nuo simptomų pasireiškimo buvo trumpesnė (11,4 mėn.; intervalas: 1,7; 145,7), palyginti su placebo grupe (14,6 mėn.; intervalas: 2,4; 103,2), o pradinės NfL koncentracijos plazmoje mediana buvo didesnė (78,5 pg/ml; intervalas: nuo 5 iki 329), palyginti su placebo grupe (64,6 pg/ml; intervalas: nuo 8 iki 370).

Pagrindinė (pirminė) veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 28 savaitės pagal ALSFRS-R bendrąjį balą. Rezultatai skaitiniu požiūriu buvo toferseno naudai, tačiau nebuvo statistškai reikšmingi (ITT populiacija: toferseno ir placebo koreguotas vidutinis skirtumas [95 % PI]: 1,4 [–1,3; 4,1]). Kiekybiškai didesni skirtumai tarp toferseno ir placebo per 28 savaites buvo pastebėti pacientams, kurių NfL vertės pradinio įvertinimo metu buvo didesnės už medianą [vidutinis skirtumas (95 % PI) 3,9, (–1,0; 8,9)], palyginti su pacientais, kurių NfL vertės pradinio įvertinimo metu buvo mažesnės už medianą [0,6, (–1,3; 4,2)]. Antrinės klinikinės vertinamosios baigtys taip pat nebuvo statistškai reikšmingos.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti toferseno tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis ŠAS indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vienkartinių ir kartotinių toferseno dozių farmakokinetika suleidus vaistinio preparato į povoratinklinę ertmę vertinta suaugusių tiriamųjų, sergančių ALS, susijusia su SOD1 mutacija, plazmoje ir CSF bei mirusių klinikinio tyrimo tiriamųjų autopsijos audiniuose (n = 3).

Absorbcija

Didžiausia koncentracija CSF prieš suleidžiant kitą dozę nustatyta po trečiosios dozės, kuri buvo paskutinė įšotinamojo laikotarpio dozė, suleidimo. Vartojant kas mėnesį po įšotinamosios fazės,

kaupimasis buvo mažas arba jo nebuvo; kaupimosi santykis yra mažesnis nei 2 kartai. Tofersenas greitai pernešamas iš CSF į sisteminę kraujotaką; suleidus į povoratinklinę ertmę, laikas iki didžiausios koncentracijos (T_{max}) plazmoje medianos vertės buvo 2–6 valandos. Kas mėnesį vartojant palaikomąją dozę, kaupimosi pagal ekspozicijos plazmoje rodiklius (C_{max} ir AUC) nenustatyta.

Pasiskirstymas

Į povoratinklinę ertmę leidžiamas tofersenas plačiai pasiskirsto CNS, pasiekdamas terapines koncentracijas tiksliniuose nugaros smegenų audiniuose. AUC plazmoje mediana vartojant po 100 mg (tyrimo 101 C dalies duomenys) po pirmosios dozės buvo 1 3973,1 ng/ml*h; didžiausios koncentracijos plazmoje (C_{max}) mediana buvo 824,3 ng/ml, ji nustatyta praėjus 4–6 valandoms po vartojimo. Tyrimo 101 ir 102 metu apskaičiuota pasiskirstymo tūrio plazmoje mediana buvo 50,9 l (119 % VK); 100 mg dozės grupėje ji buvo 40,67 l (130 % VK). Farmakokinetikos (FK) analizė rodo, kad į povoratinklinę ertmę leidžiamas tofersenas plačiai pasiskirsto centrinės nervų sistemos (CNS) audiniuose ir greitai pernešamas iš CSF į sisteminę kraujotaką.

Jungimasis su plazmos baltymais

Tofersenas gerai jungiasi su žmogaus plazmos baltymais (jungiasi ≥ 98 %) esant kliniškai reikšmingai arba didesnei koncentracijai plazmoje (0,1 ir 3 μ g/ml), tai riboja glomerulų filtraciją ir mažina veikliosios medžiagos išsiskyrimą į šlapimą. Vaistų tarpusavio sąveikos tikimybė dėl konkurencijos su plazmos baltymais yra labai maža.

Biotransformacija

Tofersenas metabolizuojamas veikiant egzonukleazės (3' ir 5') sąlygojamai hidrolizei; jis nėra CYP450 fermentų substratas, inhibitorius arba induktorius.

Eliminacija

Tikėtinas pirminis eliminacijos būdas yra nepakitusio toferseno ir jo metabolitų išsiskyrimas su šlapimu. Nors pusinės eliminacijos laiko CNS audiniuose žmonėms įvertinti negalima, buvo įvertintas vidutinis pusinės eliminacijos laikas *Cynomolgus* genties beždžionių CNS audiniuose – jis buvo 31–40 dienų. Tyrimų 101 ir 102 metu apskaičiuota klirensa plazmoje mediana buvo 8,32 l/val. (60,6 % VK); vartojant 100 mg dozę, ji buvo 5,73 l/val. (60 % VK).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Į povoratinklinę ertmę suleisto toferseno farmakokinetikos parametrai CSF didėja mažiau nei proporcingai dozei, vartojant nuo 20 mg iki 100 mg dozės.

Į povoratinklinę ertmę suleisto toferseno farmakokinetikos parametrai plazmoje didėja daugiau nei proporcingai dozei, vartojant nuo 20 mg iki 100 mg dozės.

Imunogeniškumas

Nustatyta, kad antikūnų prieš vaistinį preparatą (APV) buvimas mažina klirensą plazmoje 28,0 %.

Ypatingų pacientų populiacijų charakteristikos

Senyvi pacientai

Iš 166 pacientų, vartojusių toferseną klinikinių tyrimų metu, iš viso 22 pacientai buvo 65 metų ir vyresni, įskaitant 2 pacientus, kurie buvo 75 metų ir vyresni. Bendrų klinikinės FK skirtumų tarp šių pacientų nenustatyta, tačiau duomenų yra nedaug.

Sutrikusi inkstų funkcija

Toferseno farmakokinetika pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neiširta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Toferseno farmakokinetika pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, neiširta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogenezė

Toferseno kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Mutagenėzė

Toferseno mutageniškumo remiantis ikiklinikiniais genotoksiškumo tyrimais (*in vitro* Ames bakterinio mutageniškumo, *in vitro* chromosomų aberacijų ir *in vivo* pelių mikrobranduolių tyrimais) nenustatyta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai buvo atliekami, suleidžiant toferseno pelėms ir triušiams po oda. Atliekant vaisingumo ir embriono bei vaisiaus vystymosi tyrimą su pelėmis, didelę 30 mg/kg dozę (> 50 kartų didesnę už ekspoziciją [AUC] žmogui suleidus 100 mg toferseno) gaunančių pelių grupės patinams nustatyta minimali arba lengva sėklos kanalėlių degeneracija, sėklos kanalėlių dilatacija, spermatidės susilaikymas, epitelio ląstelių apoptozė, padidėjęs ląstelių irimo produktų kiekis sėklidėse ir hipospermija sėklidžių prielipuose. Tačiau su tofersenu susijusio nepageidaujamo poveikio poravimuisi ir vaisingumui arba spermos rodikliams nenustatyta. Pelių patelėms su tofersenu susijusio mirtingumo arba ankstyvo atsivedimo atvejų nenustatyta, poveikio poravimuisi ir vaisingumui nebuvo. Su tofersenu susijusio nepageidaujamo poveikio pelių ir triušių embriono ir vaisiaus vystymuisi nenustatyta (kai ekspozicija daugiau kaip 40 kartų viršijo ekspoziciją žmogui vartojant didžiausią žmogui rekomenduojamą dozę). Perinatalinio / postnatalinio reprodukcijos tyrimo su pelėmis metu nepageidaujamo poveikio F0 patelėms arba F1 jauniklių augimui ir vystymuisi duodant didžiausią vertintą dozę (30 mg/kg) nenustatyta. Toferseno buvo aptikta visų pelių, kurioms buvo skiriamas tofersenas, pieno mėginiuose. Pelių ir triušių organizme tofersenas nėra farmakologiškai aktyvus, todėl šių tyrimų pagrįstumas yra ribotas, kadangi pagal jų duomenis negalima vertinti su SOD1 raiškos slopinamąja reguliacija susijusio kenksmingo poveikio.

Patelių ir patinų reprodukcinių audinių mikroskopinis vertinimas atliekant 13 savaičių ir 39 savaičių trukmės nežmoginių primatų (NŽP) toksikologijos tyrimus, kurių metu tofersenas buvo farmakologiškai aktyvus, poveikio reprodukciniams audiniams neparodė.

Toksikologinis poveikis

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimo (9 mėnesių trukmės) metu leidžiant toferseną į povoratinklinę ertmę suaugusioms *Cynomolgus* genties beždžionėms, jis buvo apskritai toleruojamas gerai. Išimtis buvo patelė didelės dozės grupėje (35 mg; atitinka 350 mg vienos injekcijos į povoratinklinę ertmę žmonėms), kuriai po šios injekcijos nustatytas raumenų mėšlungis, galvos / kaklo dorsifleksija ir į opistotonusą panaši nugaros rietimo padėtis. Elektroencefalograma (EEG) parodė, kad traukulių priepuolių signalų nėra. Kartotinių dozių ilgalaikių toksikologijos tyrimų metu nepageidaujamo poveikio nesukelianti dozė (angl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) buvo 150 mg/kg leidžiant po oda pelėms ir 12 mg leidžiant į povoratinklinę ertmę 9 mėnesių nežmogui primatui. Naudojant nežmoginį primatą kaip jautriausią rūšį, 12 mg paverčiama į atitinkančią 120 mg dozę žmogui (remiantis beždžionių ir žmonių CSF tūrio lyginamuoju vertinimu). Į povoratinklinę ertmę leidžiamų dozių saugumo riba žmonėms (1,2 karto) apskaičiuota šių dozių saugumo ribą beždžionėms perskaičiuojant į atitinkančią dozę žmogui, atsižvelgiant į CSF tūrio skirtumą (maždaug 10 kartų skirtumas tarp žmonių ir beždžionių). Todėl duodant dozes, atitinkančias 120 mg dozę žmogui, toksinio poveikio nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas
Kalio chloridas
Kalcio chloridas dihidratas
Magnio chloridas heksahidratas
Natrio chloridas
Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

42 mėnesiai

Laikino laikymo sąlygos

Qalsody flakoną gamintojo kartono dėžutėje galima laikyti iki 14 dienų kambario temperatūroje (laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje).

Jei reikia, neatidarytus Qalsody flakonus galima išimti iš šaldytuvo ir vėl į jį įdėti. Neatidarytus flakonus galima išimti iš gamintojo kartono dėžutės ir laikyti ne ilgiau kaip 6 valandas per parą kambario temperatūroje ne ilgiau kaip 6 dienas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Neatidarytų vaistinio preparato flakonų laikino laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

20 ml bespalvio I tipo stiklo flakonai, užkimštas chlorbutilo kaučiuko kamščiu ir apgaubtas aliumininio gaubteliu su nuimamuoju plastikiniu dangteliu.

Qalsody tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 1 flakonai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ruošiant ir leidžiant toferseno į povoratinklinę ertmę, reikia laikytis aseptikos reikalavimų. Skirta tik vienkartiniam vartojimui.

Flakono ruošimo instrukcija:

- Iš šaldytuvo išimtą tirpalą prieš vartojant reikia palaikyti kambario temperatūroje (25 °C), be išorinio karščio šaltinio.
- Flakono negalima kratyti.
- Qalsody sudėtyje nėra konservantų. Įtraukus į švirkštą, tirpalą reikia suleisti nedelsiant (per 4 valandas nuo išėmimo iš šaldytuvo) kambario temperatūroje; priešingu atveju jį reikia išmesti.

- Prieš ištraukiant tirpalą iš flakono, jį reikia apžiūrėti. Tirpale iš esmės neturi būti matomų dalelių. Reikia leisti tik skaidrų, bespalvį ar gelsvą tirpalą. Priešingu atveju flakono turinio vartoti negalima.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1783/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m. gegužės 29 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, įsigijamas pagal specialų receptą (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant išsamiau ištirti ilgalaikius toferseno veiksmingumą ir saugumą gydant SOD1-ŠAS, registruotojas turi pateikti galutinius šiuo metu atliekamo ilgalaikio tęstinio tyrimo (tyrimo 233AS102) rezultatus.	Iki 2025 m. rugsėjo 30 d.
Siekiant išsamiau ištirti, ar pradėjus gydymą tofersenu pacientams, sergantiems SOD1-ŠAS, kuriems dar nepasireiškia ligos simptomų, galima atitolinti kliniškai pasireiškiančios ŠAS (KPŠAS) išsivystymą ar net jos išvengti, registruotojas turi pateikti galutinius	Iki 2028 m. gruodžio 31 d.

Aprašymas	Terminas
SOD1-ŠAS sergančių pacientų, kuriems dar nepasireiškia ligos simptomai, 3 fazės tyrimo (tyrimo ATLAS 233AS303) rezultatus.	
Siekiant išsamiau apibūdinti konkrečiam geno variantui būdingą išgyvenamumą, registruotojas pateiks galutinius aprašomosios integruotos ligos trukmės (išgyvenamumo) analizės rezultatus pagal pacientų, gydytų tofersenu (tyrimai 101/102; ligos registrai) SOD1 geno varianto tipą, palyginti su pacientų, negydytų tofersenu (ligos registrai, natūralios ligos eigos duomenų rinkiniai / literatūra) SOD1 geno varianto tipu.	Iki 2027 m. birželio 30 d.
Siekiant išsamiau įvertinti ilgalaikį toferseno saugumą pacientams, sergantiems SOD1-ŠAS, registruotojas pagal sutartą protokolą turi atlikti ir pateikti registro duomenimis paremtą stebėjimo tyrimo 233AS401 rezultatus.	Kasmet (atliekant kasmetinį pakartotinį vertinimą)
Siekiant užtikrinti tinkamą toferseno saugumo ir veiksmingumo stebėseną gydant pacientus, sergančius SOD1-ŠAS, registruotojas kasmet turi pateikti atnaujintą informaciją apie bet kokią naują informaciją, susijusią su toferseno saugumu ir veiksmingumu.	Kasmet (atliekant kasmetinį pakartotinį vertinimą)

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Qalsody 100 mg injekcinis tirpalas
tofersenum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviena 15 ml flakone yra 100 mg toferseno (6,7 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Dinatrio fosfatas, kalio chloridas, kalcio chloridas dihidratas, magnio chloridas heksahidratas, natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į povoratinklinę ertmę.
Skirta tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1783/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Qalsody 100 mg injekcinis tirpalas
tofersenum
leisti į povoratinklinę ertmę

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg/15 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Qalsody 100 mg injekcinis tirpalas tofersenas (*tofersenum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Qalsody ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Qalsody
3. Kaip leidžiamas Qalsody
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Qalsody
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Qalsody ir kam jis vartojamas

Qalsody sudėtyje yra veikliosios medžiagos toferseno, kuris priklauso vaistų, vadinamų *priešprasmiais oligonukleotidais*, grupei.

Šis vaistas skirtas suaugusiųjų *šoninės amiotrofinės sklerozės* (ŠAS), kurią sukelia geno, vadinamo SOD1, mutacijos (pakitimai), gydymui.

SOD1 geno mutacijų sukelta ŠAS – tai reto tipo motorinio neurono liga, kuri pažeidžia galvos ir nugaros smegenų nervines ląsteles. Mutacijos SOD1 gene sukelia toksiškos SOD1 baltymo formos kaupimąsi. Tai sukelia motorinių neuronų (nervinių ląstelių, atsakingų už nurodymų siuntimą į raumenis) nykimą, dėl ko atsiranda raumenų, įskaitant raumenis, naudojamus kvėpuojant ir ryjant, silpnumas ir sunykimas.

Qalsody mažina SOD1 baltymo kaupimąsi. Tai padeda išvengti motorinių neuronų nykimo ir gali lėtinti raumenų jėgos praradimą.

2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Qalsody

Qalsody leisti draudžiama:

- jeigu yra **alergija tofersenui** bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami gydymą, jeigu Jums tinka šis punktas.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Suleidus Qalsody juosmeninės punkcijos būdu, gali pasireikšti šalutinis poveikis (žr. 3 skyrių). Tai gali būti galvos skausmas, nugaros skausmas ar infekcija.

Gauta nedaug pranešimų apie pacientus, kuriems suleidus Qalsody pasireiškė nugaros smegenų uždegimas (*mielitas*) arba nervų šaknelių dirginimas arba sužalojimas (*radikulitas*). Kol vartojate šį vaistą, turite žinoti jų simptomus. Žr. *Sunkus šalutinis poveikis* šio lapelio 4 skyriuje.

Gauta nedaug pranešimų apie Qalsody gydytus pacientus, kuriems nustatytas akies optinio nervo patinimas (*regos nervo disko edema*) ir (arba) spaudimo aplink smegenis padidėjimas (padidėjęs intrakranijinis spaudimas). Žr. *Sunkus šalutinis poveikis* šio lapelio 4 skyriuje.

Tyrimai prieš pradedant gydymą

Prieš pradedant gydymą, Jums gali būti atliekamas **šlapimo tyrimas** (Jūsų inkstų funkcijai patikrinti) ir **kraujo tyrimas** (patikrinti, ar Jūsų kraujas tinkamai kreša). Tai reikalinga dėl to, kad kiti tos pačios grupės kaip Qalsody vaistai gali veikti inkstus ir kraujo ląsteles, kurios padeda kraujui krešėti. Šių tyrimų gali nereikėti atlikti kiekvieną kartą Jums leidžiant Qalsody.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams. Šio vaisto vartojimas jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams neiširtas.

Kiti vaistai ir Qalsody

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas

Qalsody nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymo laikotarpis

Jūsų gydytojas padės Jums nuspręsti, ar tęsti žindymą ar pradėti gydymą Qalsody. Jūsų gydytojas apsvarstys galimą gydymo naudą Jums ir žindymo naudą Jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gali veikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Jeigu vartojant Qalsody pakito Jūsų regėjimas, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Qalsody sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje šio vaisto 15 ml dozėje yra 52 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 3 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

Qalsody sudėtyje yra kalio

Šio vaisto 15 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip leidžiamas Qalsody

Rekomenduojama dozė yra 100 mg toferseno. Pirmosios trys dozės bus leidžiamos su 14 dienų pertraukomis 1-ą, 15-ą ir 29-ą gydymo kurso dienomis. Po to Qalsody bus leidžiamas kas 28 dienas.

Šis vaistas suleidžiamas į povoratinklinę ertmę (į nugaros smegenis supantį skystį), apatinėje nugaros dalyje atliekant juosmeninę punkciją. Tai atliekama įvedant adatą į tarpą aplink nugaros smegenis. Tai atliks gydytojas, turintis juosmeninių punkcijų patirties.

Kiek laiko Qalsody vartojamas

Gydytojas su Jumis aptars, kiek laiko Jums reikės vartoti Qalsody. Nenustokite vartoti Qalsody, prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Praleidus Qalsody injekciją

Jeigu praleidote Qalsody dozę, apie tai pasakykite gydytojui, kad ją būtų galima suleisti kiek galima greičiau.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Qalsody leidimo metu arba vėliau gali pasireikšti šalutinis poveikis, susijęs su juosmenine punkcija. Šalutinis poveikis gali būti galvos skausmas, nugaros skausmas ir infekcija.

Sunkus šalutinis poveikis

Sunkiausias šalutinis poveikis nustatytas Qalsody gydomiems pacientams, buvo nugaros smegenų uždegimas (*mielitas*) arba nervų šaknelių dirginimas ir sužalojimas (*radikulitas*). Tarp dažnų simptomų gali būti:

- silpnumas;
- tirpulis;
- neįprasti pojūčiai (dilgčiojimas);
- skausmas.

Taip pat nustatytas nervo, jungiančio akis su smegenimis, patinimas (*regos nervo disko edema*) ir padidėjęs spaudimas aplink smegenis (padidėjęs intrakranijinis spaudimas). Regos nervo disko edemą gali sukelti intrakranijinio spaudimo padidėjimas. Tarp dažnų simptomų gali būti:

- neryškus matymas;
- dvejinimasis akyse;
- regėjimo praradimas;
- galvos skausmas.

Nustatytas dangalo aplink galvos ir nugaros smegenis uždegimas (*aseptinis arba cheminis meningitas*). Jį sukelia ne infekcija. Tarp dažnų simptomų gali būti:

- galvos skausmas;
- karščiavimas;
- kaklo stingulys;
- pykinimas;
- vėmimas.

Pasireiškus bet kuriam pirmiau nurodytam simptomui, **apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (*gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų*)

- skausmas (nugaros skausmas, rankų ar kojų skausmas);
- nuovargio pojūtis;
- raumenų ir sąnarių skausmas;
- karščiavimas;
- padidėjęs baltymo ir (arba) baltųjų kraujo ląstelių skaičius skystyje, kuris supa galvos ir nugaros smegenis.

Dažnas (*gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų*):

- raumenų stingulys;
- nervų skausmas, įskaitant deginimo, diegimo, dilgčiojimo ir dūrimo pojūčius.

Pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šių arba bet kokių naujų Jus neraminančių simptomų.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, **pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Qalsody

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Pastebėjus tirpale dalelių arba jeigu skystis flakone nėra skaidrus ir bespalvis, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Qalsody flakoną gamintojo kartono dėžutėje galima laikyti iki 14 dienų kambario temperatūroje (laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje).

Jei reikia, neatidarytus Qalsody flakonus galima išimti iš šaldytuvo ir vėl į jį įdėti. Neatidarytus flakonus galima išimti iš gamintojo dėžutės ir laikyti ne ilgiau kaip 6 valandas per parą kambario temperatūroje ne ilgiau kaip 6 dienas.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Qalsody sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tofersenas.
- Kiekviename 15 ml flakone yra 100 mg toferseno.
- Kiekviename ml yra 6,7 mg toferseno.
- Pagalbinės medžiagos yra dinatrio fosfatas, kalio chloridas, kalcio chloridas dihidratas, magnio chloridas heksahidratas, natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, injekcinis vanduo.

Qalsody išvaizda ir kiekis pakuotėje

Qalsody yra skaidrus, bespalvis arba gelsvas injekcinis tirpalas.

Kiekvienoje Qalsody dėžutėje yra vienas flakonas.

Registruotojas ir gamintojas

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: + 30 210 8771500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: + 356 21337008

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22765715

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.