

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Qalsody 100 mg šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs 15 ml flakons satur 100 mg tofersēna (*tofersenum*).

Katrs ml šķīduma satur 6,7 mg tofersēna.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs 15 ml flakons satur 52 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām

Dzidrs un bezkrāsains vai iedzeltens šķīdums, kura pH līmenis ir 6,7 – 7,7.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Qalsody ir paredzēts amiotrofās laterālās sklerozes (ALS), kas saistīta ar mutāciju superoksīda dismutāzes 1 (SOD1) gēnā, ārstēšanai pieaugušajiem.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar tofersēnu jāsāk tikai tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze ALS ārstēšanā.

Qalsody jāievada veselības aprūpes speciālistiem, kuriem ir pieredze lumbālpunkcijas veikšanā, vai šādu speciālistu vadībā.

Devas

Ieteicamā deva ir 100 mg tofersēna vienā ārstēšanas reizē.

Ārstēšana ar tofersēnu jāsāk ar 3 piesātinošajām devām, ko ievada ar 14 dienu starplaiku.

Pēc tam ik pēc 28 dienām jāievada uzturošā deva.

Izlaistas vai novēlotas devas

Ja ir novēlota vai izlaista otrā piesātinošā deva, tofersēns jāievada, cik drīz vien iespējams, un trešā piesātinošā deva jāievada pēc 14 dienām.

Ja ir novēlota vai izlaista trešā piesātinošā deva, tofersēns jāievada, cik drīz vien iespējams, un pirmā uzturošā deva jāievada pēc 28 dienām.

Ja ir novēlota vai izlaista uzturošā deva, tofersēns jāievada, cik drīz vien iespējams. Nākamās uzturošās devas jāievada ik pēc 28 dienām pēc pēdējās devas.

Ārstēšanas ilgums

Nepieciešamība turpināt ārstēšanu regulāri jāpārskata un jāapsver katram pacientam atsevišķi, ņemot vērā pacienta klīniskās izpausmes un atbildes reakciju uz ārstēšanu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pieredze par tofersēna lietošanu gados vecākiem cilvēkiem ir ierobežota. Tomēr atbilstoši pieejamajiem klīniskajiem datiem paredzams, ka tofersēna efektivitāte un drošums ir līdzīgs efektivitātei un drošumam citās pētītajās vecuma grupās.

Nav pierādījumu, ka, ievadot tofersēnu, būtu īpaši jāapsver deva atbilstoši vecumam.

Nieru darbības traucējumi

Tofersēns nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Tofersēns nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Pediatriskā populācija

Qalsody drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Qalsody paredzēts intratekālai lietošanai lumbālpunkcijas veidā.

- Pirms flakonam noņemt plastmasas vāciņu un ievēl tofersēna devu, ieteicams nodrošināt intratekālo pieeju.
- Tieši pirms zāļu ievadīšanas, no flakona jānoņem plastmasas vāciņš un šļircei jāpiestiprina nespīnālās anestēzijas adatu, lai no flakona izvilktu tofersēnu. Šļirces adatu caur aizsargvāciņa centru ievada flakonā, lai no flakona izvilktu nepieciešamo 15 ml devu (atbilst 100 mg).
 - Qalsody nedrīkst atšķaidīt.
 - Ārējie filtri, tostarp baktēriju vai daļiņu filtri, nav nepieciešami.
- Pirms tofersēna ievadīšanas ar lumbālpunkcijas adatu ieteicams atvilkt aptuveni 10 ml cerebrospīnālā šķidruma (CSŠ).
- Tofersēnu ievada intratekālas bolus injekcijas veidā 1 – 3 minūtēs, izmantojot lumbālpunkcijas adatu.

Norādījumi par sagatavošanos manipulācijām.

- Ja nepieciešams, atbilstoši pacienta klīniskajam stāvoklim, var apsvērt sedāciju.
- Ja nepieciešams, atbilstoši pacienta klīniskajam stāvoklim, tofersēna intratekālas ievadīšanas kontrolei var apsvērt attēlveidošanas izmantošanu.
- Pirms no alumīnija pārsega noņemt flakona vāciņu, jāpārliecinās, ka pacients ir sagatavots. Neatvērtu flakonu var ievietot atpakaļ ledusskapī; kopējo pieļaujamo laiku skatīt 6.3. apakšpunktā.
- Lai izvairītos no nopietnām ar manipulācijām saistītām komplikācijām, pirms un pēc intratekālas injekcijas jāizvērtē, vai pacientiem nav iespējama ar lumbālpunkciju saistītu risku.

Pēc injekcijas ieteicama standarta pēc lumbālpunkcijas aprūpe.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lumbālpunkcijas manipulācija

Pastāv nevēlamo blakusparādību rašanās risks lumbālpunkcijas manipulācijas laikā (piemēram, galvassāpes, muguras sāpes, pēc lumbālpunkcijas sindroms, infekcija).

Mielīts un/vai radikulīts

Ar tofersēnu ārstētiem pacientiem ziņots par nopietniem mielīta un radikulīta gadījumiem. Ja attīstās simptomi, kas atbilst šīm blakusparādībām, jāuzsāk diagnostiska novērtēšana un ārstēšana saskaņā ar standarta aprūpi.

Paaugstināts intrakraniālais spiediens un/vai papilledēma

Ar tofersēnu ārstētiem pacientiem ziņots par nopietniem paaugstināta intrakraniālā spiediena un/vai papilledēmas gadījumiem. Ja attīstās simptomi, kas atbilst šīm blakusparādībām, jāuzsāk diagnostiska novērtēšana un ārstēšana saskaņā ar standarta aprūpi.

Trombocitopēnija un asinsreces traucējumi

Pēc subkutāni vai intravenozi lietojamo antisensa oligonukleotīdu ievadīšanas novēroja trombocitopēniju un asinsreces traucējumus, tostarp akūtu smagu trombocitopēniju. Ja klīniski indicēts, pirms tofersēna ievadīšanas ieteicams veikt trombocītu un koagulācijas laboratoriskās analīzes.

Nieru toksicitāte

Pēc subkutāni un intravenozi lietojamo antisensa oligonukleotīdu ievadīšanas novērota nieru toksicitāte. Ja klīniski indicēts, ieteicams noteikt proteīnu daudzumu urīnā (priekšroku dodot rīta pirmā urīna paraugam). Ja proteīnu daudzums urīnā ir pastāvīgi palielināts, jāapsver papildu novērtēšana.

Palīgvielas

Nātrijs

Šīs zāles satur 52 mg nātrija katros 15 ml, kas ir līdzvērtīgi 3% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Kālijs

Šīs zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā 15 ml devā, — būtībā tās ir “kāliju nesaturošas”.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Citu intratekāli lietojamu zāļu un tofersēna vienlaicīga ievadīšana nav novērtēta, un šādu kombināciju drošums nav zināms.

Tofersēns nav oksidatīvā metabolisma, kurā ir iesaistīts CYP450, induktors vai inhibitors, tāpēc tā mijiedarbība ar citām zālēm, kuras iesaistās šajos metabolisma ceļos, nav paredzama.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par tofersēna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, kuros tofersēns nav farmakoloģiski aktīvs, neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Tofersēnu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Dati par tofersēna lietošanu cilvēkam barošanas ar krūti laikā nav pieejami. Pieejamie farmakodinamiskie dati dzīvniekiem liecina par tofersēna izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar tofersēnu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par iespējamo ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem pierāda, ka tofersēnam nevajadzētu būt kaitīgai ietekmei uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tofersēns maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti, kuriem tofersēna ietekmē attīstās redzes traucējumi, jābrīdina, ka viņiem jāizvairās no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nopietnas nevēlamās blakusparādības ar tofersēnu ārstētiem dalībniekiem bija mielīts (4,1%), paaugstināts intrakraniālais spiediens un/vai papilledēma (2,7%), radikulīts (1,4%) un aseptisks meningīts (1,4%). Biežākās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņoja ar tofersēnu ārstētiem dalībniekiem, kuri saņēma 100 mg devu (n = 147), bija sāpes (68,7%), artrālģija (36,7%), nogurums (30,6%), leukocītu skaita palielināšanās CSŠ (27,9%), proteīna līmeņa paaugstināšanās CSŠ (26,5%), mialģija (22,4%) un drudzis (20,4%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības uzskaitītas pēc orgānu sistēmu klasēm un biežuma atbilstoši šādam iedalījumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula: Pētījumā 101 un pētījumā 102 ar Qalsody ārstētajiem dalībniekiem novērotās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase (SOC)	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Nervu sistēmas traucējumi	Leikocītu skaita palielināšanās CSS*	Ļoti bieži
	Proteīna līmeņa paaugstināšanās CSS	Ļoti bieži
	Papilledēma†	Bieži
	Neiralģija	Bieži
	Aseptisks meningīts††	Bieži
	Radikulīts†	Bieži
	Mielīts§	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija	Ļoti bieži
	Mialģija	Ļoti bieži
	Muskuļu un skeleta stīvums	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Sāpes††	Ļoti bieži
	Nogurums	Ļoti bieži
	Drudzis	Ļoti bieži

* Leikocītu skaita palielināšanās CSS ietver ieteicamos leikocītu skaita palielināšanās CSS un pleocitozes terminus.

† Radikulīts ietver ieteicamos radikulopātijas un lumbālās radikulopātijas terminus.

‡ Papilledēma ietver ieteicamos papilledēmas un paaugstināta intrakraniālā spiediena terminus. Aprakstu skatīt sadaļā "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts".

§ Mielīts ietver ieteicamos mielīta, transversāla mielīta un neirosarkoidozes terminus. Aprakstu skatīt sadaļā "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts".

†† Aseptisks meningīts ietver ieteicamos ķīmiska meningīta un aseptiska meningīta terminus. Aprakstu skatīt sadaļā "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts".

‡‡ Sāpes ietver ieteicamos sāpju, muguras sāpju un sāpju ekstremitātēs terminus.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Lumbālpunkcijas procedūra

Ir novērotas nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar tofersēna ievadīšanu lumbālpunkcijas veidā. Nevēlamās blakusparādības, kas bieži saistītas ar lumbālpunkciju, ir galvassāpes, muguras sāpes, pēc lumbālpunkcijas sindroms, infekcija. Šo notikumu biežums un smagums bija atbilstošs notikumiem, kas būtu sagaidāmi, veicot lumbālpunkciju.

Mielīts un/vai radikulīts

Klīniskajos pētījumos 6 dalībnieki, kas saņēma tofersēnu 100 mg, ziņoja par nopietniem mielīta blakusparādību gadījumiem (4,1%). Pirms mielīta rašanās saņemto tofersēna devu skaits bija diapazonā no 5 līdz 58 devām. Četri dalībnieki bija simptomātiski, un 2 dalībnieki bija asimptomātiski. Visiem 6 dalībniekiem bija anomālas magnētiskās rezonanses izmeklējumu (*magnetic resonance imaging, MRI*) atrades, kas bija saistītas ar notikumu. Divi dalībnieki pārtrauca ārstēšanos, un notikums atrisinājās. Pārējiem 4 dalībniekiem šo blakusparādību dēļ ārstēšanās nebija jābeidz (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Divi dalībnieki, kas saņēma tofersēnu 100 mg, ziņoja par nopietniem radikulīta blakusparādību gadījumiem (1,4%). Pirms radikulīta rašanās saņemto tofersēna devu skaits bija diapazonā no 1 līdz 24 devām. Abi gadījumi bija simptomātiski. Vienam dalībniekam bija anomālas MR izmeklējuma atrades, kas bija saistītas ar notikumu, un vienam dalībniekam bija normāls MR izmeklējums. Neviens dalībnieks nepārtrauca ārstēšanos, un blakusparādības izzuda ar komplikācijām vienam dalībniekam un bez komplikācijām otram dalībniekam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstināts intrakraniālais spiediens un/vai papilledēma

Četri dalībnieki, kas saņēma tofersēnu 100 mg, ziņoja par nopietniem paaugstināta intrakraniālā spiediena un/vai papilledēmas blakusparādību gadījumiem (2,7%). Pirms paaugstināta intrakraniālā spiediena un/vai papilledēmas rašanās saņemto tofersēna devu skaits bija diapazonā no 7 līdz 18 devām. Visi 4 paaugstināta intrakraniālā spiediena un/vai papilledēmas gadījumi bija simptomātiski.

Četriem dalībniekiem MR izmeklējuma atrades nebija saistītas ar notikumu. Vienā gadījumā blakusparādību dēļ tofersēna lietošana bija pilnībā jābeidz, vienā gadījumā blakusparādību dēļ tofersēna lietošana tika īslaicīgi pārtraukta. Visi gadījumi bija ārstējami atbilstoši standarta aprūpei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aseptisks vai ķīmisks meningīts

Divi dalībnieki, kas saņēma tofersēnu 100 mg, ziņoja par nopietniem aseptiska vai ķīmiska meningīta blakusparādību gadījumiem (1,4%). Pirms aseptiska vai ķīmiska meningīta rašanās saņemto tofersēna devu skaits bija diapazonā no 5 līdz 7 devām. Abi aseptiska vai ķīmiska meningīta gadījumi bija simptomātiski. Vienam dalībniekam MR izmeklējuma atrades nebija saistītas ar notikumu. Viens dalībnieks pārtrauca tofersēna lietošanu, bet otrs dalībnieks — nē.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem, kas saistīti ar tofersēnu.

Pārdozēšanas gadījumā jānodrošina atbalstoša medicīniskā aprūpe, tai skaitā konsultēšanās ar veselības aprūpes speciālistu un pacienta klīniskā stāvokļa uzmanīga novērošana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi nervu sistēmu ietekmējošie līdzekļi, ATK kods: **N07XX22**

SOD1-ALS ir galvenokārt autosomāli dominējoši traucējumi, kas skar aptuveni 2% ALS populācijas. Mutācijas SOD1 gēnā izraisa SOD1 proteīna uzkrāšanos toksiskā formā. Ir noteiktas vairāk nekā 200 ar ALS saistītas unikālas SOD1 mutācijas, un slimības ilguma mediāna ir aptuveni 2,3 gadi.

Darbības mehānisms

Cilvēka SOD1 gēns kodē lielā daudzumā esošo dimēro enzīmu vara/cinka superoksīda dismutāzi (Cu/ZnSOD jeb SOD1), kas superoksīda (O_2^-) transmutāciju katalizē par skābekli (O_2) un ūdeņraža peroksīdu (H_2O_2). Pacientiem ar SOD1-ALS mutācijas SOD1 gēnā izraisa SOD1 proteīna uzkrāšanos toksiskā formā, un rezultātā rodas aksonāls bojājums un notiek nervu deģenerācija.

Tofersēns ir antisensa oligonukleotīds (*antisense oligonucleotide*, ASO), kas ir komplementārs cilvēka SOD1 mRNS 3' netranslējamā reģiona (3' *untranslated region*, 3'UTR) daļai un saistās ar mRNS atbilstoši Watsona–Krika (*Watson-Crick*) bāzu pāru veidošanās principam (hibridizācija). Tofersēna hibridizācija ar radniecisku mRNS izraisa SOD1 mRNS degradāciju ar RNāzes H starpniecību, un tādējādi samazinot sintezēta SOD1 proteīna daudzumu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Kopējais CSŠ SOD1 proteīns

Kopējais CSŠ SOD1 tika izmērīts pētījuma 101 C daļā (VALOR) un pētījumā 102 kā netiešais mērķa piesaistes rādītājs.

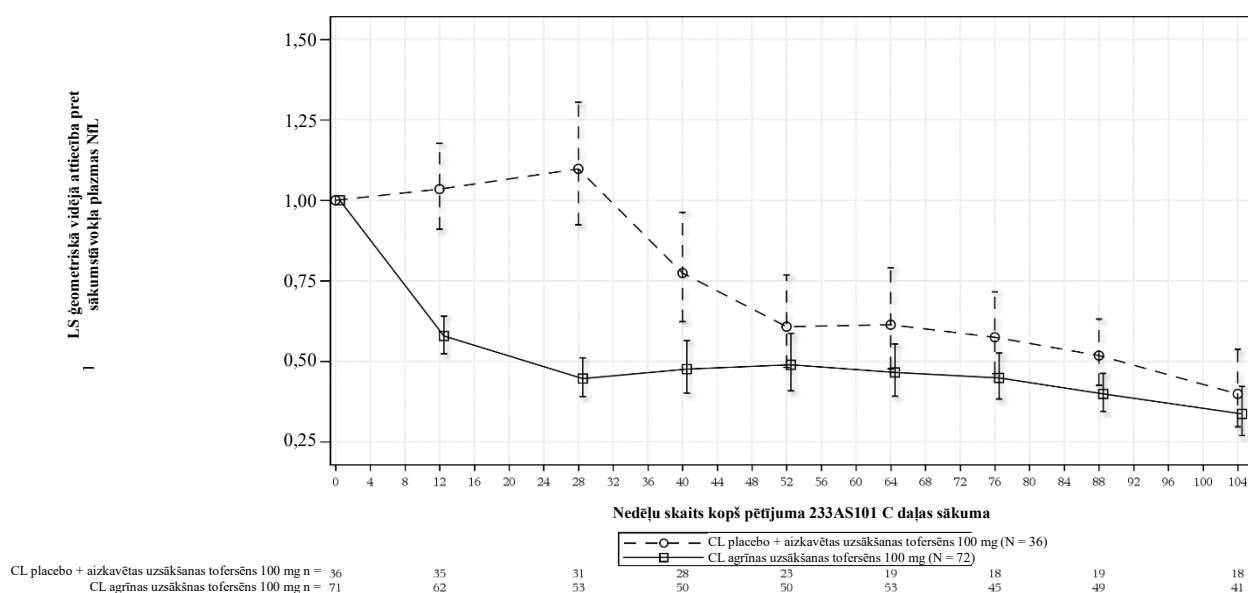
Pētījuma 101 C daļā 28. nedēļā novēroja kopējā CSŠ SOD1 proteīna samazinājumu par 35% (ģeometriskā vidējā lieluma attiecība salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju) ar tofersēnu ārstēto pacientu grupā, salīdzinot ar samazinājumu par 2% salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju atbilstošajiem placebo saņemušajiem dalībniekiem ITT populācijā (tofersēna un placebo ģeometriskā vidējā lieluma attiecības atšķirība: 34% (95% TI: 23%; 43%). Kopējais CSŠ SOD1 mazinājās līdz aptuveni 56. dienai, pēc tam samazinājums saglabājās ilgstoši.

Plazmas neurofilamenta vieglās ķēdes (NfL) biomarkieris

Plazmas neurofilamenta vieglā ķēde (*neurofilament light chain*, NfL) tika izmērīta pētījuma 101 C daļā (VALOR) un pētījumā 102 kā aksonāla bojājuma un neurodeģenerācijas marķieri.

Pētījuma 101 C daļā 28. nedēļā vidējā NfL koncentrācija plazmā samazinājās par 55% (ģeometriskā vidējā lieluma attiecība salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju) ar tofersēnu ārstētiem dalībniekiem (ITT), salīdzinot ar 12% palielinājumu placebo saņemušajiem dalībniekiem (tofersēna un placebo ģeometriskā vidējā lieluma attiecības atšķirība: 60% (95% TI: 51%; 67%). NfL koncentrācija plazmā mazinājās līdz aptuveni 113. dienai, pēc tam samazinājums saglabājās ilgstoši. NfL samazinājums CSŠ bija atbilstošs, salīdzinot ar plazmā novēroto koncentrācijas samazinājumu.

1. attēls. 101 pētījuma C daļa un 102 pētījums: NfL koncentrācijas plazmā koriģētā ģeometriskā vidējā lieluma attiecība salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju vērtībām pa pētījuma nedēļām ITT populācijā



Saīsinājumi: NfL = neurofilamenta vieglā ķēde; ANCOVA (*analysis of covariance*) = kovariācijas analīze; MI (*multiple imputation*) = daudzkārtīga trūkstošo vērtību aprēķināšana; LS (*least square*) = mazākais kvadrāts.

1. piezīme: Sākumstāvokļa rādītājs ir definēts kā 1. dienas vērtība pirms klīniskā pētījuma zāļu lietošanas. Ja 1. dienas vērtības nav, kā sākumstāvokļa rādītāja vērtība tiks izmantota netrūkstošā vērtība (ieskaitot atlases vizīti), kas būs vistuvākā pirmajai devai un pirms tās.
2. piezīme: Aprēķinos vērtībām, kas ir mazākas par kvantitatīvās noteikšanas robežu (*below limit of quantitation*, BLQ), ir iestatīta puse no kvantitatīvās noteikšanas apakšējās robežas (*lower limit of quantitation*, LLOQ, 4,9 pg/ml). Trūkstošajiem datiem izmanto daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu.
3. piezīme: ITT analīzes pamatā ir ANCOVA modelis ar naturālā logaritma pārveidotiem datiem. Modelis ietver atbilstošās sākumstāvokļa vērtības kovariātus, t. i., logaritma vērtību, slimības ilgumu sākumstāvoklī kopš simptomu parādīšanās un riluzola vai edaravona lietošanu.
4. piezīme: Tālāk tabulā ir parādīts to dalībnieku skaits, kuriem novēroti netrūkstoši dati katrā vizītē.

Sirds elektrofizioloģija

Pētījuma 101 C daļā EKG mērījumi un vērtības tofersēna 100 mg grupā (n = 41) un placebo grupā (n = 34) bija līdzīgas. EKG mērījumu anomāliju sastopamība tofersēna grupā bija lielāka, salīdzinot ar placebo grupu, 8 dalībniekiem (11,3%) tofersēna grupā novēroja maksimālo pieaugumu no

sākmstāvokļa Friderīcija (*Fridericia*) formulā (QTcF) no > 30 līdz 60 msek, salīdzinot ar 2 dalībniekiem (5,6%) placebo grupā. Šīs nelīdzsvarotības klīniskā nozīme nav zināma. Nevienam dalībniekam tofersēna vai placebo grupā QTcF nepalielinājās > 60 ms salīdzinājumā ar sākmstāvokli, un nevienam dalībniekam pēc sākmstāvokļa nebija maksimālais QTcF > 480 msek.

Imūngenitāte

Bieži tika noteiktas antivielas pret zālēm (APZ). Netika novērota APZ ietekme uz efektivitāti vai drošumu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Tofersēna efektivitāti novērtēja 28 nedēļas ilgā randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā (pētījums 101, C daļa) dalībniekiem vecumā no 23 līdz 78 gadiem, kam bija uz ALS attiecināms vājums un centrālās laboratorijas apstiprināta SOD1 mutācija. Viens simts astoņus (108) dalībniekus randomizēti sadalīja attiecībā 2:1, lai saņemtu vai nu tofersēna 100 mg terapiju, vai placebo 24 nedēļas (3 piesātinošās devas un pēc tam 5 uzturošās devas). Novērtēja četrdesmit divas (42) unikālas SOD1 mutācijas, visbiežākās bija p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) un p.His47Arg (n = 5). Vienlaicīga riluzola un/vai edaravona lietošana bija atļauta dalībniekiem, kuri stabilu devu bija lietojuši attiecīgi vismaz 30 vai 60 dienas pirms pētījuma sākuma.

Sākmstāvokļa slimības raksturojumi vispārējā ārstēšanai paredzētajā (*intent to treat*, ITT) populācijā ar tofersēnu ārstētajiem dalībniekiem (n = 72) un placebo saņēmušajiem dalībniekiem (n = 36) kopumā bija līdzīgi, pārskatītās sākmstāvokļa ALS funkcionālā stāvokļa novērtēšanas skalas (*ALS Functional Rating Scale-Revised*, *ALSFRS-R*) kopējais rezultāts bija 36,9 (SN: 5,9) tofersēna grupā un 37,3 (SN: 5,81) placebo grupā. Tofersēna grupai bija īsāka laika mediāna no simptomu rašanās (11,4 mēneši; diapazons: 1,7; 145,7), salīdzinot ar placebo grupu (14,6 mēneši; diapazons: 2,4; 103,2), un augstāka sākmstāvokļa plazmas NfL koncentrācijas mediāna (78,5 pg/ml; diapazons: no 5 līdz 329), salīdzinot ar placebo grupu (64,6 pg/ml; diapazons: no 8 līdz 370).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija ALSFRS-R kopējā punktu skaita izmaiņas no sākmstāvokļa līdz 28. nedēļai. Rezultāti skaitliski bija labāki tofersēnam, taču tie nebija statistiski nozīmīgi (ITT populācija: tofersēna-placebo koriģētā vidējā atšķirība [95% TI]: 1,4 [-1,3; 4,1]). Skaitliski lielākas atšķirības starp tofersēnu un placebo tika novērotas pēc 28 nedēļām pacientiem, kuriem sākotnējā NfL vērtība bija augstāka par mediānu [vidējā atšķirība (95% TI) 3,9; (-1,0; 8,9)], salīdzinot ar pacientiem, kuriem sākotnējā NfL vērtība bija zemāka par mediānu [0,6; (-1,3; 4,2)]. Sekundārie mērķa kritēriji arī nebija statistiski nozīmīgi.

Lai nodrošinātu ilgtermiņa novērošanu, dalībniekiem, kuri pabeidza pētījuma 101 C daļu, bija iespēja piedalīties atklātā pagarinājuma pētījumā (pētījums 102), kurā visi dalībnieki saņēma 100 mg tofersēna. Kopumā pētījumā 102 piedalījās 95 (88%) dalībnieki, n = 63 agrīnas uzsākšanas grupā (agrīnās uzsākšanas grupa: tie, kuri pētījuma 101 C daļā tika randomizēti tofersēna saņemšanai) un n = 32 placebo/aizkavētas uzsākšanas grupā (aizkavētas uzsākšanas grupa: tie, kuri pētījuma 101 C daļā tika randomizēti placebo saņemšanai). Galīgās integrētās analīzes laikā pētījumu 102 pabeidza 33,3 % (12/36) dalībnieku placebo/aizkavētas uzsākšanas grupā un 47,2% (34/72) dalībnieku agrīnās uzsākšanas grupā, un novērošanas iespējas mediāna abos pētījumos bija 4,9 gadi (diapazons: no 3,6 līdz 5,4 gadiem). Agrīnā tofersēna lietošanas uzsākšana (agrīnās uzsākšanas grupa) bija saistīta ar ALSFRS-R, SVC paredzētās procentuālās daļas un HHD megarezultāta samazināšanās tendencēm, salīdzinot ar placebo/tofersēna lietošanas aizkavētu uzsākšanu (aizkavētas uzsākšanas grupa), lai gan atšķirības nebija statistiski nozīmīgas.

Agrīna tofersēna lietošanas uzsākšana (agrīnās uzsākšanas grupa) bija saistīta ar acīmredzamu nāves vai pastāvīgas ventilācijas riska samazināšanos (RA [95% TI]: 0,64 [0,28; 1,46]) un nāves riska (RA [95% TI]: 0,52 [0,20; 1,36]) samazināšanos. Laika mediāna līdz notikumam nebija nosakāma novēroto notikumu ierobežotā skaita dēļ. Pētījuma 101 C daļas un pētījuma 102 integrētās analīzes dalībnieku vidū, kuriem bija lielāka iespēja sasniegt ātrāku slimības progresēšanu (pamatojoties uz augstāku NfL līmeni plazmā sākotnējā stāvoklī), laika mediāna līdz nāvei vai pastāvīgai ventilācijai

agrīnās uzsākšanas grupā bija 253,6 nedēļas, salīdzinot ar 76,0 nedēļām placebo/aizkavētās uzsākšanas grupā.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par tofersēnu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar ALS (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Tofersēna intratekāli ievadītas vienas devas un vairāku devu farmakokinētiku noteica pieaugušu ALS dalībnieku ar SOD1 mutāciju plazmā un CSŠ un mirušu klīniskā pētījuma dalībnieku ($n = 3$) autopsijas audos.

Uzsūkšanās

Maksimālā zemākā koncentrācija CSŠ bija pēc trešās devas, kas bija piesātināšanas perioda pēdējā deva. Pēc piesātināšanas posma devu ievadot reizi mēnesī, uzkrāšanās bija neliela vai tās nebija; uzkrāšanās koeficients ir par 2 reizēm mazāks. Tofersēns tiek ātri pārņests no CSŠ sistēmiskajā asinsritē, laika līdz maksimālajai koncentrācijai (T_{max}) plazmā mediānas vērtības ir diapazonā no 2 līdz 6 stundām pēc intratekālas (*i.t.*) ievadīšanas. Pēc ikmēneša uzturošas devas ievadīšanas, nosakot iedarbību plazmā (C_{max} un AUC), uzkrāšanās nebija.

Izkliede

Intratekāli ievadīts tofersēns plaši izkļiedējas CNS, sasniedzot terapeitisku koncentrāciju muguras smadzeņu mērķa audos. Plazmas AUC mediāna, saņemot 100 mg, (pētījuma 101 C daļas dati) pēc pirmās devas bija 13 973,1 ng/ml*h; maksimālās koncentrācijas (C_{max}) mediāna plazmā bija 824,3 ng/ml, ko novēroja 4–6 stundas pēc devas ievadīšanas. Izkliedes tilpuma mediāna plazmā bija 48,7 l (124% CV) pētījumā 101 un 102; un 100 mg devas grupā tā bija 43,0 l (123% CV). Farmakokinētikas (FK) analīze uzrāda, ka intratekāli ievadīts tofersēns plaši izkļiedējas centrālās nervu sistēmas (CNS) audos un tiek ātri pārņests no CSŠ sistēmiskajā asinsritē.

Saistīšanās ar plazmas proteīniem

Tofersēns izteikti saistās ar cilvēka plazmas proteīniem (saistās $\geq 98\%$) klīniski nozīmīgā vai augstākā koncentrācijā plazmā (0,1 un 3 $\mu\text{g/ml}$), kas ierobežo glomerulu filtrāciju un samazina aktīvās vielas izvadīšanu ar urīnu. Konkurences ar plazmas proteīnu saistīšanos dēļ zāļu mijiedarbības iespējamība ir ļoti maza.

Biotransformācija

Tofersēns metabolizējas hidrolīzes ceļā, iesaistoties eksonukleāzei (3' un 5'), un tas nav CYP450 enzīmu substrāts, inhibitors vai induktors.

Eliminācija

Paredzamais primārais eliminācijas ceļš ir tofersēna un tā metabolītu izvadīšana ar urīnu nemainītā veidā. Lai gan eliminācijas pusperiods CNS audos cilvēkam nav izmērāms, vidējo galīgās eliminācijas pusperiodu izmērīja garastes makaku CNS audos, un tas bija no 31 dienas līdz 40 dienām. Plazmas klīrensa mediāna dalībniekiem pētījumā 101 un 102 bija 8,20 l/h (47,3% CV); un 100 mg devas grupā tā bija 6,02 l/h (48,2% CV).

Linearitāte/nelinearitāte

Intratekāli ievadīta tofersēna farmakokinētika CSS pieauga mazāk nekā proporcionāli devai devu diapazonā no 20 mg līdz 100 mg.

Intratekāli ievadīta tofersēna farmakokinētika plazmā pieauga vairāk nekā proporcionāli devai devu diapazonā no 20 mg līdz 100 mg.

Imūngenitāte

Antivielu pret zālēm (APZ) esamība klirensu plazmā samazināja par 37,9%.

Raksturojums īpašās pacientu grupās

Gados vecāki cilvēki

No 166 pacientiem, kas klīniskajos pētījumos saņēma tofersēnu, pavisam 22 pacienti bija 65 gadus veci un vecāki, ieskaitot 2 pacientus, kas bija 75 gadus veci un vecāki. Šiem pacientiem nenovēroja vispārējas klīniskās FK atšķirības, taču dati ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi

Tofersēna farmakokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pētīta.

Aknu darbības traucējumi

Tofersēna farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Kanceroģenēze

Kancerogenitātes pētījumi ar tofersēnu nav veikti.

Mutaģenēze

Atbilstoši neklīniskajiem genotoksicitātes pētījumiem (*in vitro* Eimsa (*Ames*) baktēriju mutagenitātes tests, *in vitro* hromosomu aberācijas un *in vivo* peles mikrokodolu analīzes) tofersēns neuzrādīja mutaģenēzes pazīmes.

Reproduktīvā toksicitāte

Ir veikti reproduktīvās toksikoloģijas pētījumi, tofersēnu ievadot subkutāni pelēm un trušiem. Fertilitātes un embriofetālās attīstības pētījumā pelēm peļu tēviņiem lielās devas — 30 mg/kg — grupā (> 50 reižu pārsniedz iedarbību cilvēkam [AUC] pēc 100 mg tofersēna saņemšanas) bija minimāla vai viegla sēklas kanāliņu deģenerācija, sēklas kanāliņu paplašināšanās, spermatīdu aizture, epitēlija šūnu apoptoze, palielināts šūnu atlieku daudzums sēkliniekos un hipospermija sēklinieku piedēkļos. Taču ar tofersēnu saistītas nevēlamas iedarbības uz pārošanos un fertilitāti vai spermas rādītājiem nebija. Peļu mātītēm nebija ar tofersēnu saistītas mirstības vai agrīnas atnešanās, nebija arī iedarbības uz pārošanos un fertilitāti. Pelēm un trušiem netika novērota ar tofersēna lietošanu saistītā nevēlamā ietekme uz embriofetālo attīstību (iedarbībā, kas 40 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam maksimālajā ieteiktajā devā cilvēkiem). Perinatālās un postnatālās reproduktivitātes pētījumā ar pelēm, ievadot lielāko novērtēto devu (30 mg/kg), nebija nevēlamas iedarbības uz F0 mātītēm vai uz F1 mazuļu augšanu un attīstību. Tofersēns bija nosakāms peļu piena paraugos visiem dzīvniekiem, kas saņēma tofersēnu. Pelēm un trušiem tofersēns nav farmakoloģiski aktīvs, kas ierobežo šo pētījumu ticamību, jo nevar novērtēt nelabvēlīgo iedarbību, kas saistīta ar SOD1 lejupregulāciju.

Mikroskopiski izvērtējot gan tēviņu, gan mātīšu reproduktīvos audus 13 nedēļas un 39 nedēļas ilgos toksikoloģijas pētījumos ar primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti (*non-human primate*, NHP), un kuriem tofersēns ir farmakoloģiski aktīvs, neatklāja iedarbību uz reproduktīvajiem audiem.

Toksikoloģija

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumā (9 mēneši) tofersēna intratekāla ievadīšana pieaugušiem garastes makakiem parasti bija labi panesama. Izņēmums bija mātīte lielās devas grupā (35 mg; līdzvērtīga 350 mg katrā *i.t.* injekcijā cilvēkam), kuras uzvedību raksturoja kā muskuļu saraušanos krampjos, galvas/kakla liekšanos atpakaļ un opistotonusam līdzīgu atpakaļ izliektu pozu pēc *i.t.* devas ievadīšanas. Elektroencefalogramma (EEG) liecināja par lēkmju neesamību. Atkārtotu devu ilgstošos toksikoloģijas pētījumos devas, kas neizraisa novērojamas blakusparādības (*no observed adverse effect levels*, NOAEL), bija 150 mg/kg subkutāna ievadīšana pelēm un 12 mg intratekāla ievadīšana 9 mēnešus ilgajā pētījumā ar primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti. Izmantojot primātus, kas nav cilvēkveidīgie primāti, kā visjutīgāko sugu, 12 mg deva pārvēršama par cilvēkam līdzvērtīgo devu (*human equivalent dose*, HED) 120 mg (atbilstoši pērtiķa un cilvēka CSŠ tilpuma mērogošanai). *i.t.* devu pērtiķiem un *i.t.* devu cilvēkiem drošuma robežas (1,2 reizes) pamatā ir pārvērstā HED, ņemot vērā CSŠ tilpuma atšķirību (aptuveni 10 reizes cilvēkam un pērtiķiem). Tāpēc, ievadot devas, kas ir līdzvērtīgas 120 mg devai cilvēkam, toksisku iedarbību nenovēroja.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrijs hidroģēnfosfāts
Kālija hlorīds
Kalcija hlorīda dihidrāts
Magnija hlorīda heksahidrāts
Nātrijs hlorīds
Nātrijs dihidroģēnfosfāta dihidrāts
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3 Uzglabāšanas laiks

60 mēneši

Īslaicīgi uzglabāšanas nosacījumi

Qalsody flakonu oriģinālajā kartona kastītē var uzglabāt istabas temperatūrā (uzglabāt līdz 30 °C) līdz 14 dienām.

Ja nepieciešams, neatvērtus Qalsody flakonus var izņemt no ledusskapja un ielikt atpakaļ.

Neatvērtus flakonus var izņemt no oriģinālās kartona kastītes ne ilgāk kā uz 6 stundām dienā istabas temperatūrā ne vairāk kā 6 dienas.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Par neatvērtu zāļu flakonu īslaicīgas uzglabāšanas nosacījumiem skatīt 6.3. apakšpunktu.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

20 ml I klases caurspīdīga stikla flakons ar hlorbutila gumijas aizbāzni un alumīnija aizsargvāciņu ar noņemamu plastmasas pogu.

Qalsody ir pieejams iepakojumā pa 1 flakonam.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Tofersēna sagatavošanā un intratekāļā ievadīšanā jāievēro aseptiskie apstākļi.
Tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi flakona sagatavošanai:

- Pirms ievadīšanas atdzesētajam flakonam jāsasilst līdz istabas temperatūrai (25 °C), neizmantojot ārēju siltuma avotu.
- Flakonu nedrīkst kratīt.
- Qalsody nesatur konservantus. Pēc ievilkšanas šļircē šķīdums jāievada nekavējoties (4 stundu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja istabas temperatūrā); pretējā gadījumā tas jāizmet.
- Pirms šķīdumu izvada no flakona, šķīdums jāapskata. Būtībā šķīdumam jābūt bez redzamām daļiņām. Drīkst ievadīt tikai caurspīdīgu un bezkrāsainu līdz mazliet iedzeltenu šķīdumu. Ja tas tā nav, flakonu nedrīkst izmantot.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1783/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024. gada 29. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Speciālu recepšu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Turpināt pētīt, vai tofersēna lietošanas uzsākšana presimptomātiskiem SOD1-ALS pacientiem var aizkavēt vai pat novērst klīnisku ALS izpaušanos (<i>clinically manifested ALS</i> ,	līdz 2028. gada 31. decembrim

CMALS), RAĪ jāiesniedz 3. fāzes gala rezultāti pacientiem ar klīniski presimptomātisku SOD1-ALS (Pētījums ATLAS 233AS303).	
Sīkāk raksturot dzīvildzi atkarībā no slimības variantā, RAĪ jāiesniedz gala rezultāti, kas iegūti, veicot aprakstošo integrēto analīzi par slimības ilgumu (dzīvildzi) atkarībā no SOD1 variantā tipa pacientiem, kuri ārstēti ar tofersēnu (Pētījums 101/102; slimību reģistri), salīdzinot ar tofersēnu neārstētiem pacientiem (slimību reģistri, dabiskās vēstures datu kopas/literatūra).	līdz 2027. gada 30. jūnijam
Turpināt tofersēna ilgtermiņa drošuma novērtēšanu pacientiem ar SOD1-ALS, RAĪ saskaņā ar apstiprināto protokolu jāveic un jāiesniedz reģistrā balstītā novērojuma pētījuma 233AS401 rezultāti.	Katru gadu (ar ikgadēju atkārtotu novērtēšanu).
Lai nodrošinātu tofersēna drošuma un efektivitātes atbilstošu uzraudzību pacientu ārstēšanā ar SOD1-ALS, RAĪ jāiesniedz ikgadēji atjaunināta jebkura jauna informācija par tofersēna drošumu un efektivitāti.	Katru gadu (ar ikgadēju atkārtotu novērtēšanu).

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Qalsody 100 mg šķīdums injekcijām
tofersenum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 15 ml flakons satur 100 mg tofersēna (6,7 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hidroģēnfosfāts, kālija hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, magnija hlorīda heksahidrāts, nātrija hlorīds, nātrija dihidroģēnfosfāta dihidrāts, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intratekālai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. NAME AND ADDRESS OF THE REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1783/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Qalsody 100 mg šķīdums injekcijām
tofersenum
intratekālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg/15 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Qalsody 100 mg šķīdums injekcijām tofersēns (*tofersenum*)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms Jums tiek ievadītas šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Qalsody un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jums tiek ievadīts Qalsody
3. Kā Qalsody tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Qalsody
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Qalsody un kādam nolūkam to lieto

Qalsody satur aktīvo vielu tofersēnu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par *antisensa oligonukleotīdiem*.

Šīs zāles lieto pieaugušajiem, lai ārstētu tāda veida *amiotrofo laterālo sklerozi (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)*, ko izraisa mutācijas (izmaiņas) SOD1 gēnā.

ALS, ko izraisa mutācijas SOD1 gēnā, ir reta veida motoriskā neironu slimība, kas ietekmē nervu šūnas galvas un muguras smadzenēs. Mutācijas SOD1 gēnā izraisa toksiska SOD1 proteīna veida uzkrāšanos. Tas izraisa motoro neironu (nervu šūnas, kas nodrošina impulsu pārraidi uz muskuļiem) bojāeju, radot muskuļu vājumu un izdilšanu, tostarp muskuļos, kas tiek izmantoti elpošanai un rīšanai.

Qalsody darbojas, samazinot SOD1 proteīna uzkrāšanos. Tas palīdz novērst motoro neironu bojāeju un var palēnināt muskuļu spēka zudumu.

2. Kas Jums jāzina, pirms Jums tiek ievadīts Qalsody

Qalsody nedrīkst ievadīt šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija pret tofersēnu** vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja tas attiecas uz Jums, pirms ārstēšanas uzsākšanas **konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pēc Qalsody ievadīšanas lumbālpunkcijas procedūrā pastāv blakusparādību rašanās risks (skatīt 3. punktu). Tās var ietvert galvassāpes, muguras sāpes un infekciju.

Ir saņemts neliels skaits ziņojumu par to, ka pēc Qalsody ievadīšanas pacientiem attīstās muguras smadzeņu iekaisums (*mielīts*) vai nervu saknīšu kairinājums vai bojājums (*radikulīts*). Laikā, kad

Jums tiek ievadīts šīs zāles, Jums jāzina par šo blakusparādību simptomiem. Skatīt sadaļu *Nopietnas blakusparādības* šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā.

Ir saņemts neliels skaits ziņojumu par to, ka pēc ārstēšanas ar Qalsody pacientiem attīstās redzes nerva pietūkums acī (*papilledēma*) un/vai paaugstināts spiediens ap galvas smadzenēm (paaugstināts intrakraniālais spiediens). Skatīt sadaļu *Nopietnas blakusparādības* šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā.

Analīzes pirms ārstēšanas

Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jums var veikt **urīna analīzes** (lai pārbaudītu nieres) un **asins analīzes** (lai pārbaudītu, vai asinis Jums recē pareizi). To dara tāpēc, ka citas šīs pašas grupas zāles, kam pieder arī Qalsody, var ietekmēt nieres un šūnas asinīs, kas veicina recēšanu. Šīs analīzes, iespējams, nebūs nepieciešams veikt ik reizi, kad Jums ievadīs Qalsody.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst ievadīt bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadu vecumam. Šo zāļu lietošana pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav pētīta.

Citas zāles un Qalsody

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms Jums tiek ievadītas šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība

Qalsody grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Ārsts Jums palīdzēs izlemēt, vai jāturpina barošana ar krūti vai sākt ārstēšanu ar Qalsody. Ārsts izvērtēs iespējamās ārstēšanas ieguvumus, salīdzinot ar barošanas ar krūti ieguvumiem Jūsu bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, ja Qalsody lietošanas laikā ievērojat, ka Jums mainās redze.

Qalsody satur nātriju

Šīs zāles satur 52 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katros 15 ml. Tas ir līdzvērtīgi 3% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Qalsody satur kāliju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol (39 mg) kālija katrā 15 ml devā – būtībā tās ir “kāliju nesaturošas”.

3. Kā Qalsody tiek ievadīts

Ieteicamā deva ir 100 mg tofersēna. Pirmās trīs devas tiks ievadītas ar 14 dienu intervālu ārstēšanas 1. dienā, 15. dienā un 29. dienā. Pēc tam Qalsody tiks ievadīts ik pēc 28 dienām.

Šīs zāles ievada intratekāļās (šķidrumā, kas aptver muguras smadzenes) injekcijas veidā mugurā jostasvietā lumbālpunkcijas veidā. To dara, ievadot adatu telpā ap muguras smadzenēm. To darīs ārsts, kuram ir pieredze lumbālpunkcijas veikšanā.

Cik ilgi Qalsody lieto

Ārsts ar Jums apspriedīs, cik ilgi Jums būs jāsaņem Qalsody. Nepārtrauciet ārstēšanos ar Qalsody, nekonsultējoties ar ārstu.

Ja esat izlaidis Qalsody injekciju

Ja Jūs esat izlaidis Qalsody devu, sazinieties ar ārstu, lai to varētu ievadīt iespējami drīz.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Qalsody ievadīšanas laikā vai vēlāk iespējamās blakusparādības, kas saistītas ar lumbālpunkciju. Blakusparādības var ietvert galvassāpes, muguras sāpes un infekciju.

Nopietnas blakusparādības

Visnopietnākās blakusparādības, kas novērotas pacientiem, kuriem ievada Qalsody, bija muguras smadzeņu iekaisums (*mielīts*) vai nervu saknīšu kairinājums un bojājums (*radikulīts*). Vispārīgi simptomi var būt:

- vājums;
- nejutīgums;
- neparastas sajūtas (tirpšana);
- sāpes.

Saņemti ziņojumi arī par nerva, kas acis savieno ar galvas smadzenēm, pietūkumu (*papilledēma*) un paaugstinātu spiedienu ap galvas smadzenēm (paaugstināts intrakraniālais spiediens). Papilledēmu var izraisīt paaugstināts intrakraniālais spiediens. Vispārīgi simptomi var būt:

- neskaidra redze;
- redzes dubultošanās;
- redzes zudums;
- galvassāpes.

Saņemti ziņojumi par galvas smadzeņu un muguras smadzeņu apvalka iekaisumu (*aseptisks vai ķīmiskais meningīts*). To neizraisa infekcija. Vispārīgi simptomi var būt:

- galvassāpes;
- drudzis;
- kakla stīvums;
- slikta dūša;
- vemšana.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāds no iepriekš minētajiem simptomiem.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (*var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem*)

- sāpes (sāpes mugurā, sāpes rokās vai kājās);
- noguruma sajūta;
- sāpes muskuļos un locītavās;
- drudzis;
- proteīnu un/vai asins balto šūnu skaita palielināšanās šķidrumā, kas apņem galvas smadzenes un muguras smadzenes.

Bieži (*var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem*)

- muskuļu stīvums;
- nervu sāpes, tai skaitā dedzināšanas, tirpšanas un durstošas sajūtas.

Pastāstiet ārstam, ja ievērojat šos vai kādus jaunus simptomus, kas Jūs satrauc.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar **ārstu, farmaceitu vai medmāsu**. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas **kontaktainformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Qalsody

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt daļiņas šķīdumā vai ja šķidrums flakonā nav dzidrs un bezkrāsains.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Qalsody flakonu oriģinālajā kartona kastītē var uzglabāt istabas temperatūrā (uzglabāt līdz 30 °C) līdz 14 dienām.

Ja nepieciešams, neatvērtus Qalsody flakonus var izņemt no ledusskapja un ielikt atpakaļ.

Neatvērtus flakonus var izņemt no oriģinālās kartona kastītes ne ilgāk kā uz 6 stundām dienā istabas temperatūrā ne vairāk kā 6 dienas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Qalsody satur

- Aktīvā viela ir tofersēns.
- Katrs 15 ml flakons satur 100 mg tofersēna.
- Katrs ml šķīduma satur 6,7 mg tofersēna.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija hidrogēnfosfāts, kālija hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, magnija hlorīda heksahidrāts, nātrija hlorīds, nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts, ūdens injekcijām.

Qalsody ārējais izskats un iepakojums

Qalsody ir caurspīdīgs, bezkrāsains līdz mazliet iedzeltens šķīdums injekcijām.

Katrā Qalsody kartona kastītē ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šīs zāles ir reģistrētas “izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu/>.