

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Qalsody 100 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' 15 mL fih 100 mg ta' tofersen.

Kull mL fih 6.7 mg ta' tofersen.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett ta' 15-il mL fih 52 mg ta' sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Soluzzjoni trasparenti, bla kulur sa kemxejn safra, b'pH ta' 6.7 sa 7.7.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Qalsody huwa indikat għat-trattament ta' adulti bi sklerożi laterali amijotrofika (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*), assoċjata ma' mutazzjoni fil-ġene superoxide dismutase 1 (SOD1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'tofersen għandu jinbeda biss minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar tal-ALS.

Qalsody għandu jingħata minn, jew taħt id-direzzjoni ta', professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fit-twettiq ta' titqib lumbari.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija 100 mg ta' tofersen għal kull trattament.

It-trattament b'tofersen għandu jinbeda bi 3 doži inizjali għoljin mogħtija f'intervalli ta' 14-il jum.

Wara dan, għandha tingħata doża ta' manteniment darba kull 28 jum.

Doži maqbuża jew imdewma

Jekk it-tieni doża inizjali għolja tiddewwem jew tinqabeż, tofersen għandu jingħata kemm jista' jkun malajr, u t-tielet doża inizjali għolja għandha tingħata 14-il jum wara.

Jekk it-tielet doża inizjali għolja tiddewwem jew tinqabeż, tofersen għandu jingħata kemm jista' jkun malajr, u l-ewwel doża ta' manteniment għandha tingħata 28 jum wara.

Jekk doża ta' manteniment tiddewwem jew tinqabeż, tofersen għandu jingħata kemm jista' jkun malajr. Doži ta' manteniment sussegwenti għandhom jingħataw kull 28 jum wara l-aħħar doża.

It-tul tat-trattament

Il-htieġa għat-tkomplija tat-terapija għandha tiġi riveduta regolarment u tkun ikkunsidrata fuq bażi individwali skont il-preżentazzjoni klinika tal-pazjent u r-rispons għat-terapija.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-esperjenza bl-użu ta' tofersen fl-anzjani hija limitata. Madankollu, mid-*data* klinika disponibbli, l-effikaċja u s-sigurtà ta' tofersen huma mistennija li jkunu simili għal dawk ta' gruppi ta' età oħra studjati.

M'hemm l-ebda evidenza għal konsiderazzjonijiet ta' doża speċjali bbazati fuq l-età meta jingħata tofersen.

Indeboliment tal-kliwi

Tofersen ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

Indeboliment tal-fwied

Tofersen ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Qalsody fit-tfal li għandhom inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Qalsody huwa għall-użu għal ġot-teka permezz ta' titqib lumbari.

- Huwa rrakkomandat li jiġi żgurat l-aċċess għal użu għal ġot-teka qabel ma jitneħħa l-għatu tal-plastik mill-kunjett u tingħbed id-doża ta' tofersen.
- Eżatt qabel l-għoti, l-għatu tal-plastik għandu jitneħħa mill-kunjett u titwahhal labra tal-anestesija mhux spinali mas-siringa sabiex torfersen jingħbed mill-kunjett. Il-labra tas-siringa tiddaħhal fil-kunjett miċ-ċentru tas-sigill ta' fuq biex tingħbed id-doża meħtieġa ta' 15 mL (ekwivalenti għal 100 mg) mill-kunjett.
 - Qalsody m'għandux jiġi dilwit.
 - Filtri esterni, inklużi filtri tal-batterji jew tal-frak, mhumiex meħtieġa.
- Huwa rrakkomandat li jitneħħew madwar 10 mL ta' fluwidu ċerebrospinali tas-sinsla (CSF, *cerebrospinal spinal fluid*) permezz ta' labra għat-titqib lumbari qabel l-għoti ta' tofersen
- Torfersen jingħata bħala injezzjoni bolus ġot-teka bl-użu ta' labra għat-titqib lumbari fuq medda ta' 1 sa 3 minuti.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni tal-proċedura:

- Jekk indikat mill-kundizzjoni klinika tal-pazjent, jista' jiġi kkunsidrat li tingħata sedazzjoni.
- Jekk indikat mill-kundizzjoni klinika tal-pazjent, jista' jiġi kkunsidrat l-użu ta' teknika tal-immagni biex tiggwida l-għoti ta' tofersen għal ġot-teka.
- Qabel ma jitneħħa l-għatu tal-kunjett fuq is-sigill ta' fuq tal-aluminju, għandu jiġi kkonfermat li l-pazjent ikun lest. Kunjett mhux miftuħ jista' jerga' jitqieghed fil-frigġ; għall-hin totali permess, ara sezzjoni 6.4.

- Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati qabel u wara l-injezzjoni għal got-teka għall-preżenza ta' kundizzjonijiet potenzjali relatati ma' titqib lumbari biex jiġu evitati kumplikazzjonijiet serji tal-proċedura.

Wara l-injezzjoni, hija rrakkomandata kura standard għal wara titqib lumbari.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Proċedura ta' titqib lumbari

Hemm riskju li jseħħu reazzjonijiet avversi bħala parti mill-proċedura ta' titqib lumbari (eż. uġiġħ ta' ras, uġiġħ fid-dahar, sindrome ta' wara titqib lumbari, infezzjoni).

Majelite u/jew radikulite

Gew irrappurtati każijiet serji ta' majelite u radikulite f'pazjenti ttrattati b'tofersien. Jekk jiżviluppaw sintomi konsistenti ma' dawn ir-reazzjonijiet avversi, għandhom jinbdew evalwazzjoni dijanjostika u trattament skont l-istandard ta' kura.

Żieda fil-pressjoni intrakranjali u/jew papilloedema

Ġew irrappurtati każijiet serji ta' żieda fil-pressjoni intrakranjali u/jew papilloedema f'pazjenti ttrattati b'tofersien. Jekk jiżviluppaw sintomi konsistenti ma' dawn ir-reazzjonijiet avversi, għandhom jinbdew evalwazzjoni dijanjostika u trattament skont l-istandard ta' kura.

Tromboċitopenija u anormalitajiet fil-koagulazzjoni

Tromboċitopenija u anormalitajiet fil-koagulazzjoni, inkluż tromboċitopenija severa akuta, ġew osservati wara l-ġhoti ta' antisense oligonucleotides mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vini. Jekk ikun klinikament indikat, huwa rrakkomandat li jsiru testijiet tal-laboratorju tal-plejtlits u tal-koagulazzjoni qabel l-ġhoti ta' tofersien.

Tossiċità tal-kliewi

Ġiet osservata tossiċità tal-kliewi wara l-ġhoti ta' antisense oligonucleotides mogħtija taħt il-ġilda u ġol-vini. Jekk klinikament indikat, huwa rrakkomandat li jsir ittestjar tal-proteini fl-awrina (preferibbilment bl-użu ta' kampjun tal-ewwel awrina ta' filgħodu). Jekk il-livelli ta' proteini fl-awrina jibqgħu elevati b'mod persistenti, għandha tiġi kkunsidrata aktar evalwazzjoni.

Eċċipjenti

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 52 mg sodium f'kull 15-il mL, ekwivalenti għal 3 % tal-ammont massimu rrakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Potassium

Dan il-prodott mediċinali fih ammont ta' potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull doża ta' 15 mL, jiġifieri, essenzjalment 'hieles mill-potassium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

L-ġhoti flimkien ta' prodotti mediċinali oħra ta' użu għal ġot-teka ma' tofersen ma ġiex evalwat u s-sigurtà ta' dawn il-kombinazzjonijiet mhix magħrufa.

Tofersen mhuwiex induttur jew inibitur tal-metaboliżmu ossidattiv medjat minn CYP450; għalhekk, m'għandux jinterferixxi ma' prodotti mediċinali oħra li jinteraġixxu ma' dawn il-mogħdijiet metabolici.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' tofersen f'nisa tqal. Studji f'annimali li fihom tofersen mhuwiex attiv b'mod farmakoloġiku ma wrewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Tofersen mhux rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jużawx kontraċezzjoni.

Treddigh

M'hemm l-ebda *data* dwar l-użu ta' tofersen waqt it-treddigh fil-bnedmin. *Data* farmakodinamika fl-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' tofersen fil-halib tas-sider (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx/ma tiħux it-trattament b'tofersen, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-effetti potenzjali fuq il-fertilità fil-bnedmin. Studji dwar it-tossiċità fl-annimali indikaw li tofersen ma jidhirx li għandu effetti ħżiena fuq il-fertilità maskili jew femminili (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tofersen għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Pazjenti li jiżviluppaw disturbi fil-vista waqt it-trattament b'tofersen għandhom jiġu mwissija biex jevitaw li jsuqu u li jhaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi serji f'partecipanti ttrattati b'tofersen kienu majelite (4.1 %), żieda fil-pressure intrakranjali u/jew papilloedema (2.7 %), radikulite (1.4 %) u meningite asettika (1.4 %). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rrapportati f'partecipanti ttrattati b'tofersen li rċewew 100 mg (n = 147) kienu wġiġh (68.7 %), artralġja (36.7 %), għeja (30.6 %), żieda fiċ-ċelloli bojod tad-demem fis-CSF (27.9 %), żieda fil-proteini fis-CSF (26.5 %), majalġja (22.4 %) u deni (20.4 %).

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: Komuni ħafna ($\geq 1/10$); Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); Mhux komuni

($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); Rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); Rari hafna ($< 1/10\,000$); Mhux magħruf (matistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi f'partecipanti ttrattati b'Qalsody fi Studju 101 u Studju 102

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC)	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Disturbi fis-sistema nervuża	Żieda fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm fis-CSF*	Komuni hafna
	Żieda fil-proteini fis-CSF	Komuni hafna
	Papilloedema [†]	Komuni
	Newralġija	Komuni
	Meningite asettika ^{††}	Komuni
	Radikulite [†]	Komuni
	Majelite [§]	Komuni
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġija	Komuni hafna
	Majalġja	Komuni hafna
	Ebusija muskolu-skeletrika	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Ugħigh ^{††}	Komuni hafna
	Gheja	Komuni hafna
	Deni	Komuni hafna

* Żieda fiċ-ċelluli bojod tad-demm tas-CSF tinkludi t-termini preferuti ta' żieda fiċ-ċelluli bojod tad-demm tas-CSF u pleoċitozi.

[†] Radikulite tinkludi t-termini preferuti ta' radikulopatija u radikulopatija lumbari.

[‡] Papilledema tinkludi t-termini preferuti ta' papilloedema u żieda fil-pressure intrakranjali. Ara d-diskussjoni fid-Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi (ARs) magħżula.

[§] Majelite tinkludi t-termini preferuti ta' majelite, majelite trasversa, u newrosarkojdozi. Ara d-diskussjoni fid-Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.

^{††} Meningite asettika tinkludi t-termini preferuti ta' meningite kimika u meningite asettika. Ara d-diskussjoni fid-Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.

^{††} Ugħigh jinkludi t-termini preferuti ta' ugħigh, ugħigh fid-dahar, u ugħigh fl-estremità.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Proċedura ta' titqib lumbari

Ġew osservati reazzjonijiet avversi assoċjati mal-ġhoti ta' tofersen permezz ta' titqib lumbari. Ir-reazzjonijiet avversi assoċjati b'mod komuni ma' titqib lumbari huma wġigh ta' ras, ugħigh fid-dahar, sindrome ta' wara titqib lumbari, infezzjoni. L-inċidenza u s-severità ta' dawn l-avvenimenti kienu konsistenti ma' avvenimenti mistennija li jseħħu b'titqib lumbari.

Majelite u/jew radikulite

Fl-istudji kliniċi, 6 partecipanti li kienu qed jingħataw tofersen 100 mg irrappurtaw reazzjonijiet serji ta' majelite (4.1 %). In-numru ta' dozi ta' tofersen li ttiehdu qabel il-bidu ta' majelite varjaw minn 5 sa 58 doza. Erba' partecipanti kellhom is-sintomi u 2 partecipanti oħra ma kellhomx sintomi. Is-6 partecipanti kollha kellhom sejbiet mhux normali fl-immagħni b'reżonanza manjetika (MRI, *magnetic resonance imaging*) b'rabta mal-avveniment. Żewġ partecipanti waqqfu t-trattament, u l-avveniment għadda. Fl-4 partecipanti l-oħra, l-avveniment ma wassalx għat-twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Żewġ partecipanti li kienu qed jingħataw tofersen 100 mg irrappurtaw reazzjonijiet serji ta' radikulite (1.4 %). In-numru ta' dozi ta' tofersen li ttiehdu qabel il-bidu ta' radikulite varjaw minn doza 1 sa 24 doza. Iż-żewġ reazzjonijiet kienu bis-sintomi. Partecipant wieħed kellu sejbiet mhux normali fl-MRI b'rabta mal-avveniment u partecipant wieħed kellu MRI normali. L-ebda partecipant ma waqqaf

it-trattament, u r-reazzjonijiet għaddew b'konsegwenzi f'parteċipant wiehed u minghajr konsegwenzi fit-tieni parteċipant (ara sezzjoni 4.4).

Żieda fil-pressure intrakranjali u/jew papilloedema

Erba' parteċipanti li kienu qed jingħataw tofersen 100 mg irrappurtaw reazzjonijiet serji ta' zieda fil-pressure intrakranjali u/jew papilloedema (2.7 %). In-numru ta' doži ta' tofersen li ttiehdu qabel il-bidu ta' zieda fil-pressure intrakranjali u/jew papilloedema varjaw minn 7 sa 18-il doża. L-4 reazzjonijiet ta' zieda fil-pressure intrakranjali u/jew papilloedema kienu bis-sintomi. Erba' parteċipanti kellhom MRI bl-ebda sejbiet konnessi mal-avveniment. Reazzjoni waħda fl-aħħar wasslet għat-twaqqif permanenti ta' tofersen, reazzjoni waħda wasslet għal waqfien temporanju fit-trattament ta' tofersen. Ir-reazzjonijiet kollha setgħu jiġu mmanigġjati bl-istandard tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Meningite asettika jew kimika

Żewġ parteċipanti li kienu qed jingħataw tofersen 100 mg irrappurtaw reazzjonijiet serji ta' meningite asettika jew kimika (1.4 %). In-numru ta' doži ta' tofersen li ttiehdu qabel il-bidu ta' meningite asettika jew kimika varjat minn 5 sa 7 doži. Iż-żewġ reazzjonijiet ta' meningite asettika jew kimika kienu bis-sintomi. Parteċipant wiehed kellu MRI bl-ebda sejbiet konnessi mal-avveniment. Parteċipant wiehed waqqaf tofersen, u l-parteċipant l-ieħor ma waqqfux.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma ġie rappurtat l-ebda każ ta' doża eċċessiva assoċjat ma' tofersen fl-istudji kliniċi.

F'każ ta' doża eċċessiva, għandha tingħata kura medika ta' appoġġ inkluża konsultazzjoni ma' professjonist tal-kura tas-saħħa u osservazzjoni mill-qrib tal-istatus kliniku tal-pazjent.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini oħra tas-sistema nervuża, Kodiċi ATC: **N07XX22**

SOD1-ALS huwa disturb dominanti primarjament awtosomali li jaffettwa madwar 2 % tal-popolazzjoni bl-ALS. Mutazzjonijiet fil-ġene SOD1 iwasslu għal akkumulazzjoni ta' forma tossika tal-proteina SOD1. Aktar minn 200 mutazzjoni unika ta' SOD1 assoċjata mal-ALS ġew identifikati b'tul medjan tal-marda ta' madwar 2.3 snin.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-ġene SOD1 uman jikkodifika enzima dimerika abbondanti, copper/zinc superoxide dismutase (Cu/ZnSOD (Cu/ZnSOD jew SOD1), li tikkatalizza t-trasmutazzjoni tas-superossidu (O_2) f'ossigenu (O_2) u hydrogen peroxide (H_2O_2). F'pazjenti b'SOD1-ALS, mutazzjonijiet fil-ġene SOD1 iwasslu għal akkumulazzjoni ta' forma tossika tal-proteina SOD1, li tirriżulta fi ħsara assonali u newrodeġenerazzjoni.

Tofersen huwa antisense oligonucleotide (ASO) li huwa komplementari għal porzjon tar-reġjun 3' mhux tradott (3'UTR, 3' *untranslated region*) tal-mRNA għal SOD1 uman u jintrabat mal-mRNA permezz ta' kkoppjar ma' bażijiet Watson-Crick (ibridazzjoni). Din l-ibridazzjoni ta' tofersen mal-

cognate mRNA tirriżulta f' degradazzjoni medjata minn RNase-H tal-mRNA għal SOD1, li tnaqqas l-ammont ta' sintesi tal-proteina SOD1.

Effetti farmakodinamiċi

Proteina CSF SOD1 totali

L-SOD1 totali tas-CSF tkejjel fi Studju 101 Parti C (VALOR) u 102 bħala kejl indirett ta' kemm jintrabat il-prodott mediċinali mal-mira tiegħu.

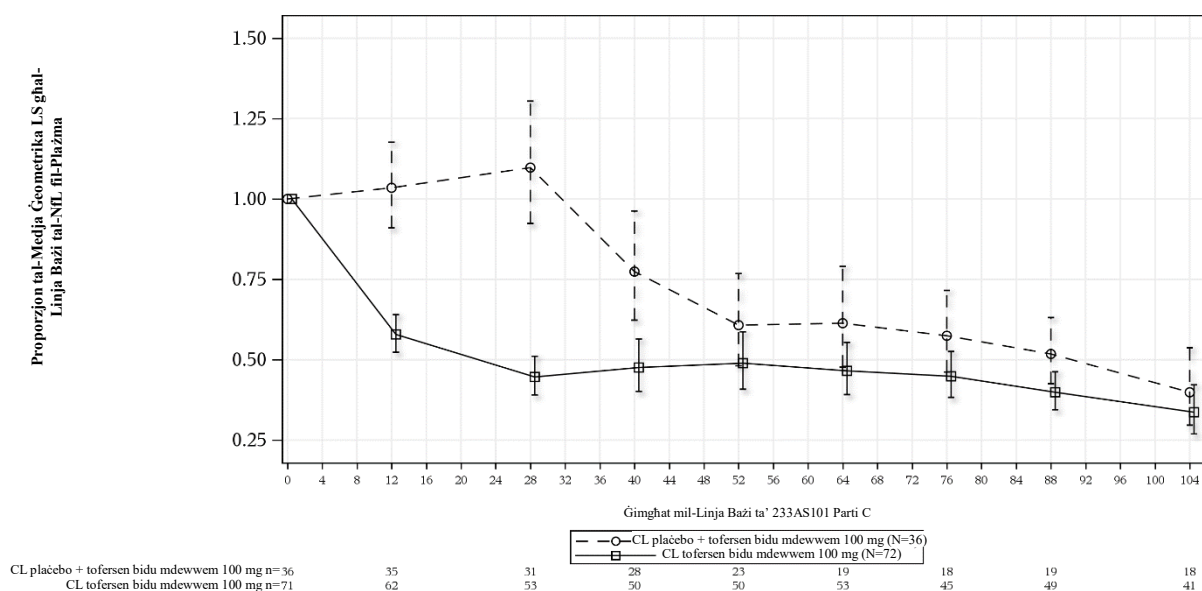
F'Gimgha 28 fl-Istudju 101 Parti C, kien osservat tnaqqis ta' 35 % fil-proteina CSF SOD1 totali (proporzjon medju ġeometriku għal-linja bażi) fil-grupp ittrattat b'tofersen kontra tnaqqis ta' 2 % mil-linja bażi fil-partiċipanti korrispondenti trattati bil-placebo fil-popolazzjoni ITT (differenza fil-proporzjonijiet medji ġeometriċi ta' tofersen għal placebo: 34 % (CI ta' 95%: 23%, 43%); p nominali < 0.0001). Is-CSF SOD1 totali naqas sa madwar Jum 56, u wara dan, it-tnaqqis inżamm maż-żmien.

Bijomarkatur tan-newrofilamenti ta' katina hafifa (NfL, neurofilament light) tal-plażma

In-newrofilamenti ta' katina hafifa fil-plażma (NfL) tkejlu fi Studju 101 Parti C (VALOR) u 102 bħala markaturi ta' hsara assionali u newrodeġenerazzjoni.

F'Gimgha 28 fl-Istudju 101 Parti C, l-NfL medja fil-plażma tnaqqset b'55 % (proporzjon medju ġeometriku għal-linja bażi) fil-partiċipanti trattati b'tofersen (ITT), mqabbla ma' zieda ta' 12 % bil-placebo (differenza fil-proporzjonijiet medji ġeometriċi ta' tofersen għal placebo 60 % (CI ta' 95%: 51%, 67%); p nominali < 0.0001). Il-livelli tal-NfL tal-plażma naqsu sa madwar Jum 113, u wara dan, it-tnaqqis inżamm maż-żmien. It-tnaqqis fis-CSF NfL kien konsistenti meta mqabbel ma' dak osservat fil-plażma.

Figura 1: Studju 101 Parti C u Studju 102: proporzjon medju ġeometriku agġustat tal-NfL fil-plażma għall-valuri tal-linja bażi skont il-gimgha ta' studju għall-popolazzjoni ITT



Abbrevjazzjonijiet: NfL = newrofilamenti ta' katina hafifa; ANCOVA = analizi tal-kovarjanza; MI = imputazzjoni multipla; LS = l-inqas kwadru.

Nota 1: Il-linja bażi hija definita bħala l-valur tal-jum 1 qabel il-mediċina tal-istudju kliniku. Jekk il-valur tal-jum 1 ikun nieqes, il-valur mhux nieqes (inkluża ż-żjara tal-iskrinjar) l-eqreb ta' u qabel l-ewwel doża se jintuża bħala l-valur tal-linja bażi.

Nota 2: Il-valuri taht il-limitu tal-kwantifikazzjoni (BLQ, *below limit of quantitation*) huma ssettjati għal nofs il-limitu aktar baxx tal-kwantifikazzjoni (LLOQ, *lower limit of quantitation*, 4.9 pg/mL) fil-kalkoli. Tintuża imputazzjoni multipla għal data nieqsa.

- Nota 3: L-analizi ITT hija bbażata fuq il-mudell ANCOVA b'*data* trasformata b'log naturali. Il-mudell jinkludi kovarjati għall-valur tal-linja bażi korrispondenti jiġifieri l-valur log, it-tul tal-linja bażi tal-marda mill-bidu tas-sintomi, u l-użu ta' riluzole jew edaravone.
- Nota 4: It-tabella fil-qiegħ tippreżenta n-numru ta' parteċipanti b'*data* osservata li ma tkunx nieqsa f'kull żjara.

Elettrofiziologija kardijaka

Il-kejl tal-ECG u l-valuri għall-grupp ta' tofersen 100 mg (n = 41) kienu simili għall-grupp tal-plaċebo (n = 34) fl-Istudju 101 Parti C. L-inċidenza ta' anormalitajiet fil-kejl tal-ECG kienet oghla fil-grupp ta' tofersen meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo, bi 8 parteċipanti (11.3 %) li juru żieda massima mil-linja bażi fil-formula Fridericia (QTcF) > 30 sa 60 ms fil-grupp ta' tofersen meta mqabbla ma' 2 parteċipanti (5.6 %) fil-grupp tal-plaċebo. Is-sinifikat kliniku ta' dan l-iżbilanċ mhuwiex magħruf. L-ebda parteċipant fil-grupp ta' tofersen jew tal-plaċebo ma wera żieda mil-linja bażi fil-QTcF > 60 ms, u l-ebda parteċipant ma wera QTcF massimu wara l-linja bażi > 480 ms.

Immunogeniċità

Antikorpi kontra l-medicina (ADAs, *anti-drug antibodies*) instabu b'mod komuni. Ma ġiet osservata l-ebda xhieda tal-impatt ta' ADA fuq l-effikaċja jew is-sigurtà.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' tofersen ġiet evalwata fi studju kliniku fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bi plaċebo li dam 28 ġimgħa (Studju 101, Parti C) f'parteċipanti b'eta minn 23 sa 78 sena b'dgħjufija attribwibbli għal ALS u mutazzjoni SOD1 ikkonfermata minn laboratorju ċentrali. Mija u tmien (108) parteċipant ntgħażlu b'mod każwali 2:1 biex jirċievu trattament jew b'tofersen 100 mg jew bi plaċebo għal 24 ġimgħa (3 dożi inizjali għoljin segwiti minn 5 dożi ta' manteniment). Tnejn u erbghin (42) mutazzjoni unika ta' SOD1 ġew evalwati, bl-aktar komuni jkun p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6), u p.His47Arg (n = 5). L-użu konkomitanti ta' riluzole u/jew edaravone kien permess għal parteċipanti li kienu fuq doża stabbli għal mill-inqas 30 jew 60 jum qabel il-linja bażi tal-istudju, rispettivament.

Il-karatteristiċi tal-marda tal-linja bażi fil-popolazzjoni ġenerali b'intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT, *intent to treat*) kienu ġeneralment simili fil-parteċipanti ttrattati b'tofersen (n=72) u fil-parteċipanti ttrattati bi plaċebo (n=36), b'punteġġ totali tal-Iskala ta' Klassifikazzjoni Funzjonali tal-ALS-Riveduta (ALSFRS-R, *ALS Functional Rating Scale-Revised*) tal-linja bażi ta' 36.9 (SD: 5.9) fil-grupp ta' tofersen u 37.3 (SD: 5.81) fil-grupp tal-plaċebo. Il-grupp ta' tofersen kellu żmien medjan iqsar mill-bidu tas-sintomi (11.4-il xahar; medda: 1.7, 145.7) meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo (14.6-il xahar; medda: 2.4, 103.2), u livell tal-NfL fil-plażma medjan tal-linja bażi oghla (78.5 pg/mL; medda: 5 sa 329) meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo (64.6 pg/mL; medda: 8 sa 370). Sar aġġustament tal-livelli tal-NfL fil-plażma tal-linja bażi bħala kovarjat għall-kontroll tal-eterogeneità tal-mard u dan għen biex jispjega l-iżbilanċ bejn il-gruppi ta' trattament.

Il – punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja kienet il-bidla mil-linja bażi għal Ġimgħa 28 fil-punteġġ totali ALSFRS R Ir-riżultati numerikament favur tofersen, iżda ma kinux statistikament sinifikanti (popolazzjoni ITT: differenza medja aġġustata tofersen-plaċebo [95% CI]: 1.4 [-1.3, 4.1]). Kienu osservati differenzi numerikament akbar bejn tofersen u plaċebo fuq 28 ġimgħa f'pazjenti b'valuri NfL fil-linja bażi 'l fuq mill-medjan [differenza medja (95% CI) 3.9, (-1.0;8.9)] meta mqabbla ma' pazjenti b'valuri NfL fil-linja bażi taħt il-medjan [0.6, (-1.3,4.2)]. Riżultati kliniċi sekondarji wkoll ma laħqux sinifikat statistiku.

Sabiex ikun possibbli li jsir segwitu fit-tul, il-parteċipanti li lestew l-Istudju 101 Parti C kellhom l-opportunità jirreġistraw f'estensjoni open-label (Studju 102) fejn il-parteċipanti kollha rċewew tofersen 100 mg. B'kollox, 95 (88%) parteċipant, n = 63 fil-grupp ta' bidu kmieni (il-grupp ES (*early-start*): daww li ntgħażlu b'mod każwali għal tofersen fl-Istudju 101 Parti C) u n = 32 fil-grupp tal-plaċebo/bidu mdewwem (il-grupp DS (*delayed-start*): daww li ntgħażlu b'mod każwali għall-plaċebo fl-Istudju 101 Parti C) irreġistraw fl-Istudju 102. Fiż-żmien li saret l-analizi integrata finali, 33.3% (12/36) tal-parteċipanti fil-grupp tal-plaċebo/bidu mdewwem u 47.2% (34/72) tal-parteċipanti fil-grupp tal-bidu kmieni lestew l-Istudju 102, b'medjan tal-opportunità għal segwitu fiż-żewġ studji ta'

4.9 snin (medda: 3.6 sa 5.4 snin). Il-bidu aktar kmieni ta' tofersen (il-grupp ES) kien assoċjat ma' xejriet ta' tnaqqis fir-rata ta' tnaqqis fil-puntegġi kbar ta' ALSFRS-R, tal-perċentwal imbassar ta' SVC u fl-HHD meta mqabbel ma' placebo/bidu mdewwem ta' tofersen (il-grupp DS), għalkemm id-differenzi ma kinux statistikament sinifikanti.

Il-bidu aktar kmieni ta' tofersen (il-grupp ES) kien assoċjat ma' tnaqqis apparenti fir-riskju ta' mewt jew ventilazzjoni permanenti (HR [CI ta' 95%]: 0.64 [0.28, 1.46]) u riskju ta' mewt (HR [CI ta' 95%]: 0.52 [0.20, 1.36]). Iż-żmien għall-avveniment medjan ma setax jiġi stmat minhabba li għie osservat numru limitat ta' avvenimenti. Fost il-partecipanti fl-analizi integrata tal-Istudju 101 Parti C u tal-Istudju 102, li kellhom probabbiltà akbar li jesperjenzaw progressjoni tal-marda aktar mgħaġġla (abbażi ta' livelli oghla ta' NfL fil-plażma fil-linja bażi), iż-żmien medjan sal-mewt jew ventilazzjoni permanenti fil-grupp ES kien ta' 253.6 ġimghat meta mqabbel ma' 76.0 ġimghat fil-grupp tal-placebo/bidu mdewwem.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'tofersen f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-ALS (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali għie awtorizzat taht 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni sħiħa dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li tohroġ kull sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif mehtieg.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' tofersen wara doża waħda u wara hafna doži, mogħtija permezz ta' injezzjoni għal got-teka, kienet ikkaratterizzata fil-plażma u fis-CSF ta' partecipanti adulti b'ALS b'mutazzjoni SOD1 u fit-tessuti tal-awtopsji minn partecipanti mejta fl-istudju kliniku (n=3).

Assorbiment

Il-valur massimu tal-inqas konċentrazzjoni fis-CSF sehhet fit-tielet doża, li kienet l-aħħar doża tal-perjodu tad-doża inizjali għolja. Kien hemm fit li xejn akkumulazzjoni b'dożaġġ ta' kull xahar wara l-faži tad-doża għolja inizjali; il-proporzjon tal-akkumulazzjoni jidher li huwa inqas minn ta' darbtejn oghla. Tofersen jiġi trasferit malajr mis-CSF għal goċ-ċirkolazzjoni sistemika, bil-medjan tal-hin għall-valuri massimi tal-konċentrazzjoni fil-plażma (T_{max}) li jvarja minn sagħtejn sa 6 sigħat wara l-ghoti għal got-teka (IT, *intrathecal*). Ma kien hemm l-ebda akkumulazzjoni fil-kejl tal-esponiment fil-plażma (C_{max} u AUC) wara dożaġġ ta' manteniment ta' kull xahar.

Distribuzzjoni

Tofersen mogħti bhala injezzjoni għal got-teka kien distribwit b'mod estensiv fis-CNS, u kiseb livelli terapewtiċi fit-tessuti tal-korda spinali fil-mira. L-AUC medjana tal-plażma b'doża ta' 100 mg (*data* minn Studju 101 Parti C) wara l-ewwel doża kienet 13973.1 ng/mL*h; il-konċentrazzjoni massima medjana fil-plażma (C_{max}) kienet 824.3 ng/mL, li sehhet bejn 4-6 sigħat wara d-doża. Il-volum medjan tad-distribuzzjoni fil-plażma kien stmat għal 48.7 L (124 %CV) fl-Istudju 101 u 102; u kien 43.0 L (123 % CV) fil-grupp tad-doża ta' 100 mg. Analizi farmakokinetika (PK) turi li tofersen mogħti permezz ta' injezzjoni għal got-teka huwa distribwit b'mod wiesa' fit-tessuti tas-sistema nervuża ċentrali (CNS, *central nervous system*) u huwa trasferit malajr mis-CSF għaċ-ċirkolazzjoni sistemika.

Irbit mal-Proteini tal-Plażma

Tofersen jintrabat hafna mal-proteini tal-plażma tal-bniedem (≥ 98 % marbut) f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti jew oghla fil-plażma (0.1 u 3 μ g/mL), li jillimita l-filtrazzjoni glomerulari u jnaqqas l-eliminazzjoni tas-sustanza attiva mal-awrina. Il-probabbiltà ta' interazzjonijiet bejn medicina u ohra minhabba l-kompetizzjoni mal-irbit mal-proteini fil-plażma hija baxxa hafna.

Bijotrasformazzjoni

Tofersen huwa metabolizzat permezz ta' idrolizi medjata minn exonuclease (3' - u 5') u mhuwiex substrat għal, jew inibitur jew induttur tal-enzimi CYP450.

Eliminazzjoni

Ir-rotta primarja ta' eliminazzjoni hija mistennija li tkun permezz tal-eliminazzjoni fl-awrina ta' tofersen mhux mibdul u tal-metaboliti tiegħu. Għalkemm il-half-life fit-tessut tas-CNS ma tistax titkejjel fil-bnedmin, il-half-life medja tal-eliminazzjoni terminali tkejjel fit-tessut tas-CNS tax-xadini cynomolgus u nstabat li hija ta' 31 sa 40 ġum. It-tnehhija medjana mill-plażma fil-partecipanti fl-Istudju 101 u fl-Istudju 102 kienet stmata li hija 8.20 L/siegha (47.3 %CV); u kienet 6.02 L/siegha (48.2%CV) b'doża ta' 100 mg.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Fis-CSF, il-farmakokinetika ta' tofersen mogħti IT tiżdied anqas minn dik fi proporzjon mad-doża għal doża li tvarja bejn 20 mg u 100 mg.

Fil-plażma, il-farmakokinetika ta' tofersen mogħti IT tiżdied aktar minn dik fi proporzjon mad-doża għal doża li tvarja bejn 20 mg u 100 mg.

Immunogeniċità

Il-preżenza ta' antikorpi kontra l-medicina (ADAs, *anti-drug antibodies*) dehret li tnaqqas it-tnehhija mill-plażma bi 37.9%.

Karatteristiċi f'popolazzjonijiet speċifiċi ta' pazjenti

Anzjani

Mill-166 pazjent li rċieva tofersen fi studji kliniċi, total ta' 22 pazjent kellu 65 sena u aktar, inklużi 2 pazjenti ta' 75 sena u aktar. Ma giet osservata l-ebda differenza ġenerali fil-PK klinika bejn dawn il-pazjenti, iżda d-data hija limitata.

Indeboliment tal-kliwi

Il-farmakokinetika ta' tofersen f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ma gietx studjata.

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' tofersen f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ma gietx studjata.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Karċinogenesi

Ma sarux studji dwar il-karċinogeniċità b'tofersen.

Mutaġenesi

Tofersen ma wera l-ebda evidenza ta' mutaġeniċità bbażata fuq studji mhux kliniċi dwar il-ġenotossiċità (mutaġeniċità batterjali Ames *in vitro*, aberrazzjoni tal-kromożomi *in vitro*, u analiżi tal-mikronuklei tal-ġrieden *in vivo*).

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Studji ta' effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva saru bl-użu ta' tofersen mogħti taht il-ġilda fil-ġrieden u l-fniek. Fi studju fil-ġrieden dwar il-fertilità u l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu, ġrieden maskili fil-grupp ta' doża għolja ta' 30 mg/kg (> 50 darbiet l-esponiment uman [AUC] wara 100 mg tofersen) kellhom deġenerazzjoni tat-tubuli seminiferi minima għal hafifa, dilatazzjoni tat-tubuli seminiferi, żamma tal-ispermatozoidi, apoptożi taċ-ċelluli epiteljali, zieda fid-debris ċellulari fit-testikoli, u ipospermija fl-epididimi. Madankollu, ma kien hemm l-ebda effett avvers relatat ma' tofersen fuq it-

tghammir u l-fertilità jew il-parametri tal-isperma. Fil-ġrieden nisa, ma kien hemm l-ebda mortalità relatata ma' tofersen jew twelid bikri u ma kien hemm l-ebda effett fuq it-tghammir jew il-fertilità. Ma ġew osservati l-ebda effetti avversi marbuta ma' tofersen fuq l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-ġrieden u l-fniek (b'esponimenti aktar minn 40 darba l-esponiment b'MRHD fil-bniedem). Fi studju dwar ir-riproduzzjoni qabel/wara t-twelid fil-ġrieden, ma kien hemm l-ebda effett negattiv fuq in-nisa F0 jew fuq it-tkabbir u l-iżvilupp tal-frieħ F1 bl-ogħla doża evalwata (30 mg/kg). Tofersen instab fil-kampjuni tal-halib tal-ġrieden mill-annimali kollha mogħtija doži ta' tofersen. Tofersen mhuwiex attiv b'mod farmakoloġiku fil-ġrieden u l-fniek, li jillimita l-validità ta' dawn l-istudji, minħabba li effetti ħżiena assoċjati ma' tnaqqis fl-espressjoni ta' SOD1 ma jistgħux jiġu evalwati fl-istess studji.

Evalwazzjoni mikroskopika tat-tessuti riproduttivi kemm mill-irġiel kif ukoll min-nisa fl-istudji tossikoloġiċi ta' primati mhux umani (NHP, *non-human primate*) li fihom tofersen huwa attiv b'mod farmakoloġiku fit-13-il ġimgħa u fid-39 ġimgħa ma wriet l-ebda effett fuq it-tessuti riproduttivi.

Tossikoloġija

Fi studju tat-tossikoloġija b'doži ripetuti (9 xhur), l-ġhoti ta' tofersen ġot-teka ta' xadini cynomolgus adulti kien generalment ittollerat tajjeb. L-eċċezzjoni kienet mara fil-grupp ta' doża għolja (35 mg; ekwivalenti għal 350 mg għal kull injezzjoni mogħtija ġot-teka fil-bnedmin) li kellha mġiba deskritta bħala brim fil-muskoli, dorsiflessjoni tar-ras/l-ghonq, u liwi tad-dahar bħal opistotonos wara dożaġġ ġot-teka. Elettroenċefalogramma (EEG) indikat n-nuqqas ta' aċċessjoni. Il-livelli ta' ebda effetti avversi osservat (NOAELs, *no observed adverse effect levels*) fl-istudji tat-tossikoloġija kronika b'doża ripetuta kienu 150 mg/kg għal ġhoti taħt il-ġilda fil-ġrieden u 12 mg għal ġhoti għal ġot-teka fil-primat mhux uman ta' 9 xhur. Bl-użu ta' primat mhux uman bħala l-aktar speċi sensittiva, doża ta' 12-il mg tikkonverti għad-doża ekwivalenti fil-bniedem (HED - *human equivalent dose*) ta' 120 mg (abbażi tal-iskala tal-volum tas-CSF bi tqabbil minn xadina għal bniedem). Il-marġni ta' sigurtà (1.2 darbiet) għad-doži mogħtija fit-teka fix-xadini għal doži mogħtija fit-teka fil-bnedmin huwa bbażat fuq l-HED konvertit b'kunsiderazzjoni tad-differenza fil-volum fis-CSF (madwar 10 darbiet bejn il-bniedem u x-xadini). Għalhekk, ma dehru l-ebda effetti ta' tossiċità f'livelli ta' doži ekwivalenti għal 120 mg fil-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Disodium phosphate
Potassium chloride
Calcium chloride dihydrate
Magnesium chloride hexahydrate
Sodium chloride
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

60 xahar

Kondizzjonijiet għal Hażna Temporanja

Il-kunjett ta' Qalsody fil-kartuna originali tiegħu jista' jinħażen sa 14-il jum f'temperatura tal-kamra (aħżen taħt it-30° C).

Kunjetti mhux miftuħa ta' Qalsody jistgħu jitnehhew minn u jergħu jitpoġġew fil-frigġ, jekk meħtieġ. Kunjetti mhux miftuħa jistgħu jitnehhew mill-kartuna oriġinali għal mhux aktar minn 6 sigħat kuljum f'temperatura ambjentali għal massimu ta' 6 ijiem.

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2° C - 8° C).

Tagħmlux fil-frیža.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna temporanja tal-kunjetti mhux miftuħa tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ tat-Tip I trasparenti ta' 20 mL b'tapp tal-lastku chlorobutyl u sigill tal-aluminju b'buttuna tal-plastik flip-off.

Qalsody huwa disponibbli f'pakkett ta' kunjett 1.

6.6 Prekawzzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Għandha tintuża teknika asettika meta torfersen jiġi ppreparat u mogħti għal ġol-teka. Għal użu ta' darba biss.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni tal-kunjett:

- Il-kunjett imkessah għandu jithalla jishon għat-temperatura tal-kamra (25°C) qabel ma jingħata mingħajr sors estern tas-shana.
- Il-kunjett m'għandux jithawwad.
- Qalsody ma fih l-ebda preservattiv. Ladarba tingħibed fis-siringa, is-soluzzjoni għandha tingħata immedjatement (fi żmien 4 sigħat mit-tnehhija mill-frigġ) f'temperatura ambjentali; inkella, għandha tintrema.
- Is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata viżwalment qabel it-tnehhija tas-soluzzjoni mill-kunjett. Is-soluzzjoni għandha tkun essenzjalment ħielsa minn frak viżibbli. Għandha tingħata biss soluzzjoni li hija trasparenti u bla kulur sa kemxejn safra. Jekk le, il-kunjett m'għandux jintuża.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1783/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 ta' Mejju 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT- AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGAZZJONI SPECIFIĊI GHALL-MIŻURI TA’
WARA L-AWTORIZZAZZJONI GHALL-
AWTORIZZAZZJONI TQEGHID FIS-SUQ TAHT
ĊIRKOSTANZI EĊĊEZZJONALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta speċjali u ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fil-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGAZZJONI SPEĊIFIĊI GHALL-MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI GHALL-AWTORIZZAZZJONI TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKOSTANZI EĊĊEZZJONALI

Billi din hija approvazzjoni taht ċirkostanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, il-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien iddikjarat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data dovuta
Biex tinvestiga aktar jekk il-bidu ta' tofersen f'pazjenti SOD1 ALS presintomatiku jistax idewwem jew saħansitra jipprevjeni l-emergenza	By 31 December 2028

ta' ALS klinikament manifestat (CMALS), il-MAH għandu jissottometti r-riżultati finali tal-istudju ta' fażi 3 f'pazjenti b'SOD1-ALS klinikament presintomatiku (Studju ATLAS 233AS303).	
Biex tikkaratterizza aktar is-sopravivenza speċifika għall-varjanti, il-MAH se jipprovdi r-riżultati finali tal-analiżi integrata deskrittiva tat-tul tal-marda (sopravivenza) skont it-tip ta' varjant SOD1 fi trattament b'tofersen (Studji 101/102; registri tal-mard) vs pazjenti mhux ittrattati b'tofersen (registri tal-mard, settijiet tad- <i>data</i> tal-istorja naturali/letteratura).	By 30 June 2027
Biex tiġi evalwata aktar is-sigurtà fit-tul ta' tofersen f'pazjenti b'SOD1-ALS, il-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju ta' osservazzjoni bbażat fuq registru 233AS401 skont il-protokoll miftiehem.	Kull sena (b'valutazzjoni mill-ġdid annwali)
Sabiex jiġi żgurat monitoraġġ adegwat tas-sigurtà u l-effikaċja ta' tofersen fit-trattament ta' pazjenti b'SOD1-ALS, il-MAH għandu jipprovdi aġġornamenti annwali dwar kwalunkwe informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tofersen.	Kull sena (b'valutazzjoni mill-ġdid annwali)

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUN TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Qalsody 100 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
tofersen

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 15 mL fih 100 mg tofersen (6.7 mg/ml).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Disodium phosphate, potassium chloride, calcium chloride dihydrate, magnesium chloride hexahydrate, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu għal got-teka.
Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1783/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Qalsody 100 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
tofersen
użu għal ġot-teka

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

100 mg/15 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Qalsody 100 mg soluzzjoni għall-injezzjoni tofersen

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Qalsody u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Qalsody
3. Kif jinghata Qalsody
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Qalsody
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

1. X'inhu Qalsody u għalxiex jintuża

Qalsody fih is-sustanza attiva tofersen li jappartjeni għal grupp ta' mediċini magħrufa bħala *antisense oligonucleotides*.

Din il-mediċina tintuża fl-adulti biex tittratta tip ta' sklerozi laterali amijotrofika (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*) ikkawżata minn mutazzjonijiet (bidliet) f'gene msejjah SOD1.

ALS ikkawżata minn mutazzjonijiet fil-gene SOD1 huwa tip rari ta' mard tan-newroni motorji li jaffettwa ċ-ċelluli tan-nervituri fil-moħħ u fis-sinġla tad-dahar. Mutazzjonijiet fil-gene SOD1 jikkawżaw akkumulazzjoni ta' forma tossika tal-proteina SOD1. Dan jikkawża l-qerda tan-newroni motorji (iċ-ċelluli tan-nervituri responsabbli li jibagħtu istruzzjonijiet lill-muskolu), li jwassal għal dgħjufija u għolbien fil-muskoli, inklużi dawġ użati biex tiegħu n-nifs u tibla'.

Qalsody jaħdem billi jnaqqas l-akkumulazzjoni tal-proteina SOD1. Dan jgħin biex tiġi evitata l-qerda tan-newroni motorji u jista' jnaqqas it-telf fis-saħħa tal-muskoli.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Qalsody

Qalsody m'għandux jinghata

- jekk inti **allergiku għal tofersen** jew għal xi sustanzi ohra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tibda t-trattament jekk dan japplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Hemm riskju li jsehhu effetti sekondarji wara li Qalsody jinghata permezz tal-proċedura ta' titqib lumbari (ara sezzjoni 3). Dan jista' jinkludi wġiġh ta' ras, uġiġh fid-dahar u infezzjoni.

Kien hemm numru żgħir ta' rapporti ta' pazjenti li żviluppaw infjammazzjoni fis-sinġla tad-dahar (majelite, *myelitis*) jew irritazzjoni jew ħsara fl-għerūq tan-nervituri (radikulite, *radiculitis*) wara li ngħata Qalsody. Għandek bżonn tkun taf dwar is-sintomi ta' dan waqt li tkun qed tiehu din il-medicina. Ara *Effetti sekondarji serji* f'sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.

Kien hemm numru żgħir ta' rapporti ta' pazjenti li żviluppaw neġha tan-nerv ottiku fl-għajnejn (*papilloedema*) u/jew żieda fil-pressjoni madwar il-moħħ (żieda fil-pressjoni intrakranjali) f'pazjenti ttrattati b'Qalsody. Ara *Effetti sekondarji serji* f'sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.

Testijiet qabel it-trattament

Jista' jkollok **test tal-awrina** (biex jiċċekkja l-kliwi tiegħek) u **test tad-demem** (biex jiċċekkja li d-demem tiegħek jagħqad sew) qabel tibda t-trattament. Dan minhabba li medicini oħra fl-istess grupp bħal Qalsody jistgħu jaffettwaw lill-kliwi u ċ-ċelloli tad-demem li jgħinu fit-tagħqid tad-demem. Dawn it-testijiet jistgħu ma jkunux meħtieġa kull darba li tinghata Qalsody.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina m'għandhiex tinghata lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena. L-użu ta' din il-medicina f'pazjenti taħt it-18-il sena ma ġiex studjat.

Medicini oħra u Qalsody

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tinghata din il-medicina. Qalsody mhux rakkomandat waqt it-tqala u t-treddigh.

Tqala

L-użu ta' Qalsody mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumieks jużaw kontraċettivi.

Treddigh

It-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk tibqax tredda' jew tibdiex trattament b'Qalsody. It-tabib tiegħek se jikkunsidra l-benefiċċju possibbli tat-trattament għalik meta mqabbel mal-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina tista' taffettwa l-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk tinnota bidla fil-vista tiegħek b'Qalsody.

Qalsody fih is-sodium

Din il-medicina fiha 52 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f'kull 15 mL. Dan huwa ekwivalenti għal 3 % tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Qalsody fih il-potassium

Din il-medicina fiha ammont ta' potassium anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull doża ta' 15-il mL, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mill-potassium'.

3. Kif jinghata Qalsody

Id-doża rakkomandata hija 100 mg tofersen. L-ewwel tliet dożi jinghataw f'intervall ta' 14-il jum fil-jum 1, jum 15 u jum 29 tat-trattament. Qalsody imbagħad jinghata kull 28 jum.

Din il-medicina tinghata permezz ta' injezzjoni għal got-teka (gol-fluwidu li jiċċirkonda s-sinsla tad-dahar) fin-naħa ta' isfel tad-dahar permezz ta' titqib lumbari. Dan isir billi tiddaħhal labra fl-ispazju madwar is-sinsla tad-dahar. Dan se jsir minn tabib b'esperjenza li jagħmel titqib lumbari.

Għal kemm żmien jintuża Qalsody

It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek kemm ser ikollok bżonn tiehu Qalsody. M'għandekx tiegħaf tiehu Qalsody mingħajr ma l-ewwel titkellem mat-tabib tiegħek.

Jekk ma tihux injezzjoni ta' Qalsody

Jekk ma tihux doża ta' Qalsody, kellem lit-tabib tiegħek sabiex tkun tista' tinghata wahda kemm jista' jkun malajr.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jistgħu jseħhu effetti sekondarji b'rabta mat-titqib lumbari waqt li Qalsody jkun qiegħed jinghata jew wara. L-effetti sekondarji jistgħu jinkludu wġiħ ta' ras, uġiħ fid-dahar u infezzjoni.

Effetti sekondarji serji

L-effetti sekondarji l-aktar serji li deheru f'pazjenti li kienu qed jirċievu Qalsody kienu infjammazzjoni tas-sinsla tad-dahar (*majelite*) jew irritazzjoni u ħsara fl-għeriq tan-nervituri (*radikulite*). Sintomi komuni jistgħu jinkludu:

- dghufija
- tnemnim
- sensazzjonijiet anormali (tingiż u labar)
- uġiħ.

Ġew irrappurtati wkoll nefha tan-nerv li jgħaqqad l-għajnejn mal-moħħ (*papilloedema*) u żieda fil-pressure jidher il-moħħ (żieda fil-pressure intrakranjali). Papilloedema tista' tirriżulta minn żieda fil-pressure intrakranjali. Sintomi komuni jistgħu jinkludu:

- vista mċajpra,
- viżjoni doppja
- telf tal-vista.
- uġiħ ta' ras.

Ġiet irrappurtata infjammazzjoni tal-kisja madwar il-moħħ u l-korda spinali (*meningite aseptika jew kimika*). Din mhix ikkawżata minn infezzjoni. Sintomi komuni jistgħu jinkludu:

- uġiħ ta' ras
- deni
- ebusija fl-għonq
- dardir
- rimettar

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament, jekk għandek xi wiehed mis-sintomi mniżżla hawn fuq.

Effetti sekondarji oħra

Komuni hafna (*jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10*)

- uġiħ (uġiħ fid-dahar, uġiħ fid-dirgħajn jew fir-rigħajn)
- thossok għajjen
- uġiħ fil-muskoli u fil-ġogi

- deni
- żieda fl-ghadd ta' proteini u/jew ċelluli bojod tad-demmi li ssehh fil-fluwidu li jdawwar il-moħħ u l-korda spinali.

Komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10*)

- ebusija tal-muskoli
- uġiħ fin-nervituri, inkluż sensazzjonijiet ta' ħruq, daqqiet ta' oġġett ippuntat, tingiż u labar.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota dawn is-sintomi jew xi sintomi ġodda li jikkonċernawk.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-**tabib**, **lill-ispizjar** jew **lill-infermier** tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Qalsody

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tużax din il-medicina jekk tinnota frak fis-soluzzjoni jew jekk il-likwidu fil-kunjett mhuwiex trasparenti u bla kulur.

Aħzen fi friġġ (2° C - 8° C). Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-kunjett ta' Qalsody fil-kartuna oriġinali tiegħu jista' jinħażen sa 14-il jum f'temperatura tal-kamra (aħzen taħt it-30° C).

Kunjetti mhux miftuħa ta' Qalsody jistgħu jitnehhew minn u jergħu jitpoġġew fil-friġġ, jekk meħtieġ. Kunjetti mhux miftuħa jistgħu jitnehhew mill-kartuna oriġinali għal mhux aktar minn 6 sigħat kuljum f'temperatura ambjentali għal massimu ta' 6 ijiem.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Qalsody

- Is-sustanza attiva hija tofersen
- Kull kunjett ta' 15 mL fih 100 mg ta' tofersen.
- Kull mL fih 6.7 mg ta' tofersen.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma disodium phosphate, potassium chloride, calcium chloride dihydrate, magnesium chloride hexahydrate, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Qalsody u l-kontenut tal-pakkett

Qalsody huwa soluzzjoni għall-injezzjoni trasparenti, bla kulur sa kemxejn isfar.

Kull kartuna ta' Qalsody fiha kunjett wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: + 356 21337008

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: + 30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

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

Din il-mediċina kienet awtorizzata taht ‘ċirkustanzi eċċezzjonali’. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-mediċina. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta’ informazzjoni ġdida dwar din il-mediċina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f’.

Sorsi oħra ta’ informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>.