

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Qalsody 100 mg oplossing voor injectie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon van 15 ml bevat 100 mg tofersen.  
Elke ml bevat 6,7 mg tofersen.

### Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon van 15 ml bevat 52 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH van 6,7 tot 7,7.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Qalsody is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met amyotrofische laterale sclerose (ALS), geassocieerd met een mutatie in het superoxidedismutase 1-gen (SOD1-gen).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met tofersen mag uitsluitend worden ingesteld door een arts met ervaring in de behandeling van ALS.

Qalsody moet worden toegediend door, of onder toezicht van, beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg met ervaring in het uitvoeren van lumbaalpuncties.

### Dosering

De aanbevolen dosering is 100 mg tofersen per behandeling.

Een behandeling met tofersen moet worden ingesteld met 3 oplaaddoses die met een tussenperiode van 14 dagen worden toegediend.

Een onderhoudsdosis moet daarna om de 28 dagen worden toegediend.

### *Gemiste of uitgestelde doses*

Als de tweede oplaaddosis wordt uitgesteld of is gemist, moet tofersen zo snel mogelijk worden toegediend en moet de derde oplaaddosis 14 dagen later worden toegediend.

Als de derde oplaaddosis wordt uitgesteld of is gemist, moet tofersen zo snel mogelijk worden toegediend en moet de eerste onderhoudsdosis 28 dagen later worden toegediend.

Als een onderhoudsdosis wordt uitgesteld of is gemist, moet tofersen zo snel mogelijk worden toegediend. Volgende onderhoudsdoses moeten vanaf de laatste dosis om de 28 dagen worden toegediend.

#### *Duur van de behandeling*

De noodzaak van voortzetting van de behandeling moet regelmatig op individuele basis worden beoordeeld en overwogen, afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt en de respons van de patiënt op de behandeling.

#### Bijzondere populaties

##### *Ouderen*

Ervaring met het gebruik van tofersen bij ouderen is beperkt. Op basis van de beschikbare klinische gegevens wordt echter verwacht dat de werkzaamheid en veiligheid van tofersen vergelijkbaar zijn met die bij andere onderzochte leeftijdsgroepen.

Er zijn geen aanwijzingen voor specifieke dosisoverwegingen op basis van leeftijd wanneer tofersen wordt toegediend.

##### *Verminderde nierfunctie*

Tofersen is niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

##### *Verminderde leverfunctie*

Tofersen is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Qalsody bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Qalsody is bestemd voor intrathecaal gebruik door middel van lumbaalpunctie.

- Het wordt aanbevolen te zorgen voor intrathecale toegang voordat de plastic dop van de injectieflacon wordt verwijderd en de dosis tofersen wordt opgetrokken.
- Vlak vóór toediening moet de plastic dop van de injectieflacon worden verwijderd en moet een naald voor niet-spinale anesthesie worden aangebracht op de spuit voor het optrekken van tofersen uit de injectieflacon. Via het midden van de verzegeling wordt de naald van de spuit in de injectieflacon ingebracht om de vereiste dosis van 15 ml (overeenkomend met 100 mg) uit de injectieflacon op te trekken.
  - Qalsody mag niet worden verdund.
  - Externe filters, waaronder bacteriële filters of deeltjesfilters, zijn niet vereist.
- Het wordt aanbevolen om vóór toediening van tofersen ongeveer 10 ml cerebrospinaal vocht (CSV) te verwijderen met een naald voor lumbaalpunctie.
- Tofersen wordt toegediend als een intrathecale bolusinjectie met een naald voor lumbaalpunctie over een periode van 1 tot 3 minuten.

Instructie voor voorbereiding op de procedure:

- Indien geïndiceerd op basis van de klinische situatie van de patiënt, kan sedatie worden overwogen.

- Indien geïndiceerd op basis van de klinische situatie van de patiënt, kan beeldvorming voor het loodsen van de intrathecale toediening van tofersen worden overwogen.
- Voordat de dop van de injectieflacon op de aluminium verzegeling wordt verwijderd, moet worden bevestigd dat de patiënt er klaar voor is. Een ongeopende injectieflacon kan opnieuw in de koelkast worden geplaatst. Voor de totale tijd die is toegestaan, zie rubriek 6.3.
- Om ernstige complicaties als gevolg van de procedure te voorkomen, moeten patiënten vóór en na intrathecale injectie worden gecontroleerd op de aanwezigheid van potentiële aandoeningen die verband houden met een lumbaalpunctie.

Na injectie wordt aanbevolen de zorgstandaard te volgen voor behandeling na een lumbaalpunctie.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Procedure voor de lumbaalpunctie

Het risico bestaat dat bijwerkingen optreden die het gevolg zijn van de lumbaalpunctieprocedure (bijv. hoofdpijn, rugpijn, postlumbaalpunctiesyndroom, infectie).

#### Myelitis en/of radiculitis

Ernstige gevallen van myelitis en radiculitis zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met tofersen. Als zich symptomen voordoen die overeenkomen met deze bijwerkingen, moeten een diagnostische beoordeling en een behandeling worden ingesteld in overeenstemming met de zorgstandaard.

#### Verhoogde intracraniale druk en/of papiloedeem

Ernstige gevallen van verhoogde intracraniale druk en/of papiloedeem zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met tofersen. Als zich symptomen voordoen die overeenkomen met deze bijwerkingen, moeten een diagnostische beoordeling en een behandeling worden ingesteld in overeenstemming met de zorgstandaard.

#### Trombocytopenie en stollingsafwijkingen

Trombocytopenie en stollingsafwijkingen, waaronder acute ernstige trombocytopenie, zijn waargenomen na subcutane of intraveneuze toediening van antisense-oligonucleotiden. Indien klinisch geïndiceerd, wordt aanbevolen vóór toediening van tofersen laboratoriumtests te laten uitvoeren naar bloedplaatjes en stolling.

#### Renale toxiciteit

Renale toxiciteit is waargenomen na subcutane en intraveneuze toediening van antisense-oligonucleotiden. Indien klinisch geïndiceerd, wordt aanbevolen een test te laten uitvoeren op eiwit in urine (bij voorkeur op een monster van de eerste ochtendurine). Bij persisterende verhoogde eiwitwaarden in urine moet verdere evaluatie worden overwogen.

#### Hulpstoffen

##### *Natrium*

Dit geneesmiddel bevat 52 mg natrium per 15 ml, overeenkomend met 3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

#### *Kalium*

Dit geneesmiddel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis van 15 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De gelijktijdige toediening van andere intrathecale geneesmiddelen met tofersen is niet onderzocht en de veiligheid van deze combinaties is niet bekend.

Tofersen is geen inductor of remmer van CYP450-gemedieerd oxidatief metabolisme; daarom zou het geen wisselwerking moeten hebben met andere geneesmiddelen die een interactie vertonen met deze metabole routes.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van tofersen bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek, waarbij tofersen niet farmacologisch actief is, duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Tofersen wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

#### Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over het gebruik van tofersen tijdens borstvoeding bij mensen. Uit beschikbare farmacodynamische gegevens bij dieren blijkt dat tofersen in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met tofersen moet worden gestaakt of onthouden, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over potentiële effecten op de vruchtbaarheid bij mensen. Toxiciteitsonderzoeken bij dieren duiden erop dat tofersen schijnbaar geen schadelijke effecten heeft op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Tofersen heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die een visuele stoornis ontwikkelen tijdens behandeling met tofersen, moeten erop attent worden gemaakt dat zij geen voertuig mogen besturen of machines mogen bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstige bijwerkingen bij met tofersen behandelde deelnemers waren myelitis (4,1%), intracraniale druk verhoogd en/of papiloedeem (2,7%), radiculitis (1,4%) en aseptische meningitis (1,4%). De vaakst voorkomende bijwerkingen die gemeld werden bij met tofersen behandelde deelnemers die 100 mg kregen (n = 147), waren pijn (68,7%), artralgie (36,7%), vermoeidheid (30,6%), CSV wittebloedceltelling verhoogd (27,9%), CSV eiwit verhoogd (26,5%), myalgie (22,4%) en pyrexie (20,4%).

### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden vermeld gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie aan de hand van de volgende conventie: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1: Bijwerkingen bij met Qalsody behandelde deelnemers in onderzoek 101 en onderzoek 102**

| Systeem/orgaanklasse (SOC)                            | Bijwerking                          | Frequentie |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------|
| Zenuwstelselaandoeningen                              | CSV wittebloedceltelling verhoogd*  | Zeer vaak  |
|                                                       | CSV eiwit verhoogd                  | Zeer vaak  |
|                                                       | Papiloedeem <sup>†</sup>            | Vaak       |
|                                                       | Neuralgie                           | Vaak       |
|                                                       | Aseptische meningitis <sup>††</sup> | Vaak       |
|                                                       | Radiculitis <sup>†</sup>            | Vaak       |
|                                                       | Myelitis <sup>§</sup>               | Vaak       |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen        | Artralgie                           | Zeer vaak  |
|                                                       | Myalgie                             | Zeer vaak  |
|                                                       | Skeletspierstijfheid                | Vaak       |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Pijn <sup>‡‡</sup>                  | Zeer vaak  |
|                                                       | Vermoeidheid                        | Zeer vaak  |
|                                                       | Pyrexie                             | Zeer vaak  |

\* CSV wittebloedceltelling verhoogd omvat de voorkeurstermen CSV wittebloedceltelling verhoogd en pleocytose.

<sup>†</sup> Radiculitis omvat de voorkeurstermen radiculopathie en lumbale radiculopathie.

<sup>†</sup> Papiloedeem omvat de voorkeurstermen papiloedeem en intracraniale druk verhoogd. Zie de vermelding bij Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

<sup>§</sup> Myelitis omvat de voorkeurstermen myelitis, myelitis transversa en neurosarcoïdose. Zie de vermelding bij Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

<sup>††</sup> Aseptische meningitis omvat de voorkeurstermen meningitis chemisch en meningitis aseptisch. Zie de vermelding bij Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

<sup>‡‡</sup> Pijn omvat de voorkeurstermen pijn, rugpijn en pijn in extremiteit.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Procedure voor de lumbaalpunctie*

Er zijn bijwerkingen waargenomen die verband houden met de toediening van tofersen via een lumbaalpunctie. De bijwerkingen die vaak samengaan met een lumbaalpunctie zijn hoofdpijn, rugpijn, postlumbaalpunctiesyndroom, infectie. De incidentie en ernst van deze voorvallen kwamen overeen met de voorvallen die te verwachten zijn met een lumbaalpunctie.

#### *Myelitis en/of radiculitis*

In de klinische onderzoeken meldden 6 deelnemers die tofersen 100 mg kregen, ernstige bijwerkingen van myelitis (4,1%). Het aantal doses tofersen ontvangen voordat myelitis optrad, varieerde van 5 tot 58 doses. Vier deelnemers waren symptomatisch en 2 deelnemers waren asymptomatisch. Alle 6 deelnemers hadden abnormale bevindingen bij beeldvorming met magnetische resonantie (MRI) die verband hielden met het voorval. Twee deelnemers staakten de behandeling, waarna het voorval verdween. Bij de andere 4 deelnemers leidde het voorval niet tot staking van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Twee deelnemers die tofersen 100 mg kregen, meldden ernstige bijwerkingen van radiculitis (1,4%). Het aantal doses tofersen ontvangen voordat radiculitis optrad, varieerde van 1 dosis tot 24 doses. Beide bijwerkingen waren symptomatisch. Eén deelnemer had abnormale MRI-bevindingen die verband hielden met het voorval en één deelnemer had een normale MRI. Geen enkele deelnemer staakte de behandeling; de bijwerkingen verdwenen met restverschijnselen bij één deelnemer en zonder restverschijnselen bij de tweede deelnemer (zie rubriek 4.4).

#### *Verhoogde intracraniale druk en/of papiloedeem*

Vier deelnemers die tofersen 100 mg kregen, meldden ernstige bijwerkingen van een verhoogde intracraniale druk en/of papiloedeem (2,7%). Het aantal doses tofersen ontvangen voordat verhoogde intracraniale druk en/of papiloedeem optrad, varieerde van 7 tot 18 doses. Alle 4 bijwerkingen van verhoogde intracraniale druk en/of papiloedeem waren symptomatisch. Vier deelnemers hadden een MRI zonder bevindingen die verband hielden met het voorval. Eén bijwerking leidde uiteindelijk tot definitieve staking van behandeling met tofersen, één bijwerking leidde tot onderbreking van de behandeling met tofersen. Alle bijwerkingen konden worden behandeld volgens de zorgstandaard (zie rubriek 4.4).

#### *Aseptische of chemische meningitis*

Twee deelnemers die tofersen 100 mg kregen, meldden ernstige bijwerkingen van aseptische of chemische meningitis (1,4%). Het aantal doses tofersen ontvangen voordat aseptische of chemische meningitis optrad, varieerde van 5 tot 7 doses. Beide bijwerkingen van aseptische of chemische meningitis waren symptomatisch. Eén deelnemer had een MRI zonder bevindingen die verband hielden met het voorval. Eén deelnemer staakte de behandeling met tofersen, de andere deelnemer niet.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

In klinische onderzoeken werden geen gevallen van overdosering in verband met tofersen gemeld.

In het geval van een overdosering moet ondersteunende medische zorg worden verstrekt, waaronder het raadplegen van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en nauwlettende observatie van de klinische status van de patiënt.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Overige geneesmiddelen voor het zenuwstelsel, ATC-code: N07XX22

SOD1-ALS is een voornamelijk autosomaal-dominante aandoening die ongeveer 2% van de ALS-populatie treft. Mutaties in het SOD1-gen leiden tot accumulatie van een toxische vorm van het SOD1-eiwit. Er zijn meer dan 200 unieke SOD1-mutaties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met ALS, met een mediane ziekteduur van ongeveer 2,3 jaar.

#### Werkingsmechanisme

Het menselijke SOD1-gen codeert voor een veel voorkomend dimeer enzym, koper/zink-superoxidedismutase (Cu/ZnSOD of SOD1), dat de transmutatie katalyseert van superoxide ( $O_2^-$ ) tot zuurstof ( $O_2$ ) en waterstofperoxide ( $H_2O_2$ ). Bij SOD1-ALS-patiënten leiden mutaties in het SOD1-gen tot accumulatie van een toxische vorm van het SOD1-eiwit, wat leidt tot axonaal letsel en neurodegeneratie.

Tofersen is een antisense-oligonucleotide (ASO) dat complementair is aan een deel van de 3'UTR (untranslated region; het niet-coderende gebied aan het 3'-uiteinde) van het mRNA voor humaan

SOD1 en bindt aan het mRNA via Watson-Crick-basenparing (hybridisatie). Deze hybridisatie van tofersen aan het overeenkomstige mRNA leidt tot RNase-H-gemedieerde degradatie van het mRNA voor SOD1, wat de synthese van de hoeveelheid SOD1-eiwit vermindert.

#### Farmacodynamische effecten

##### *Totaal SOD1-eiwit in CSV*

Totaal SOD1 in CSV werd gemeten in deel C van onderzoek 101 (VALOR) en in onderzoek 102 als een indirecte maatstaf voor de mate van binding van het geneesmiddel aan het doel-RNA.

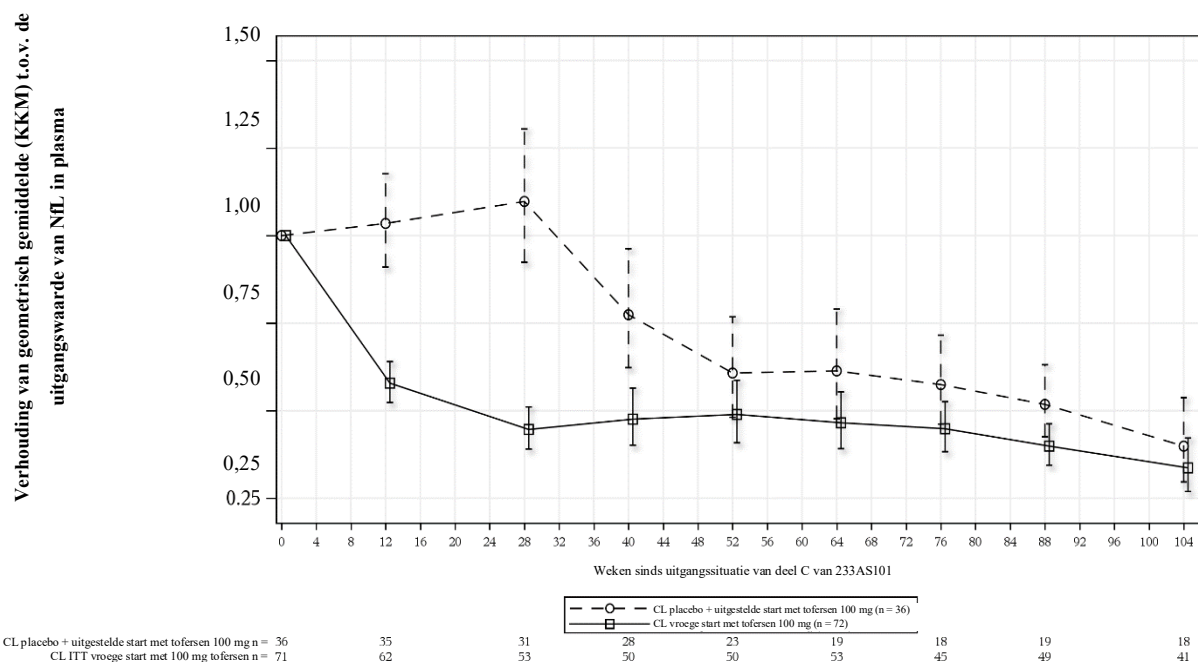
In week 28 in deel C van onderzoek 101 werd bij de ITT-populatie een daling van 35% waargenomen voor totaal SOD1-eiwit in CSV (verhouding van het geometrisch gemiddelde ten opzichte van de uitgangssituatie) bij de met tofersen behandelde groep versus een daling van 2% ten opzichte van de uitgangssituatie bij de overeenkomstige deelnemers die placebo kregen (verschil in verhoudingen van het geometrische gemiddelde voor tofersen ten opzichte van placebo: 34% (95%-BI: 23%; 43%)). Het totale SOD1 in CSV daalde tot ongeveer dag 56, waarna de waarden in de loop van de tijd constant bleven.

##### *Neurofilament lichte keten (NfL) in plasma als biomarker*

Neurofilament lichte keten (NfL) in plasma werd gemeten in deel C van onderzoek 101 (VALOR) en in onderzoek 102 als een marker voor axonaal letsel en neurodegeneratie.

In week 28 van deel C van onderzoek 101 was het gemiddelde NfL in plasma verminderd met 55% (verhouding van het geometrisch gemiddelde ten opzichte van de uitgangssituatie) bij de met tofersen behandelde deelnemers (ITT), vergeleken met een stijging met 12% bij de placebo (verschil in verhoudingen van het geometrisch gemiddelde voor tofersen ten opzichte van placebo: 60% (95%-BI: 51%; 67%)). De NfL-waarden in plasma daalden tot ongeveer dag 113, waarna de waarden in de loop van de tijd constant bleven. De dalingen van NfL in CSV waren consistent met de waarden die werden waargenomen in plasma.

**Figuur 1: Deel C van onderzoek 101 en onderzoek 102: gecorrigeerde verhouding van het geometrisch gemiddelde voor NfL in plasma ten opzichte van de uitgangswaarden per onderzoeksweek voor de ITT-populatie**



Afkortingen: NfL = neurofilament lichte keten; ANCOVA = covariantieanalyse; MI = meervoudige imputatie; KKM = kleinste-kwadratenmethode.

Opmerking 1: Uitgangssituatie is gedefinieerd als de waarde op dag 1 vóór toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. Als de waarde van dag 1 ontbreekt, wordt de dichtstbijzijnde niet-ontbrekende waarde (met inbegrip van het screeningsbezoek) vóór de eerste dosis gebruikt als de uitgangswaarde.

Opmerking 2: Waarden onder de kwantificatiegrens (below limit of quantitation, BLQ) worden bij berekeningen gesteld op de helft van de ondergrens van kwantificatie (lower limit of quantitation, LLOQ; 4,9 pg/ml). Voor ontbrekende gegevens wordt meervoudige imputatie gebruikt.

Opmerking 3: De ITT-analyse is gebaseerd op het ANCOVA-model met logaritmisch getransformeerde gegevens (natuurlijk logaritme). Het model omvat covariabelen voor de overeenkomende uitgangswaarde, d.w.z. logwaarde, ziekte duur sinds optreden van het eerste symptoom bij de uitgangssituatie, en gebruik van riluzol of edaravone.

Opmerking 4: In de tabel onderaan staat het aantal deelnemers met waargenomen, niet-ontbrekende gegevens bij elk bezoek.

### Hartelektrofysiologie

ECG-metingen en de waarden in de groep met 100 mg tofersen (n = 41) waren vergelijkbaar met die in de placebogroep (n = 34) in deel C van onderzoek 101. De incidentie van afwijkingen bij ECG-metingen was hoger in de tofersengroep vergeleken met de placebogroep, met in de tofersengroep 8 deelnemers (11,3%) met een maximale toename > 30 tot 60 ms ten opzichte van de uitgangssituatie volgens de Fridericia-formule (QTcF), vergeleken met 2 deelnemers (5,6%) in de placebogroep. De klinische significantie van dit onevenwicht is niet bekend. Geen enkele deelnemer in de tofersengroep of placebogroep vertoonde een toename van QTcF > 60 ms ten opzichte van de uitgangssituatie en geen enkele deelnemer vertoonde een maximale QTcF na de uitgangssituatie van > 480 ms.

### Immunogeniciteit

Antigeneesmiddelanilichamen (*anti-drug antibodies*, ADA's) werden zeer vaak gedetecteerd. Er werden geen aanwijzingen waargenomen dat ADA's invloed hebben op de werkzaamheid of veiligheid.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van tofersen werd beoordeeld in een 28 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek (deel C van onderzoek 101) bij deelnemers van 23 tot 78 jaar oud met een zwakte die toe te schrijven was aan ALS en een SOD1-mutatie die door een centraal laboratorium was bevestigd. Honderdacht (108) deelnemers werden 2:1 gerandomiseerd naar behandeling met tofersen 100 mg of met placebo gedurende 24 weken (3 oplaaddoses, gevolgd door 5 onderhoudsdoses). Tweeënveertig (42) unieke SOD1-mutaties werden onderzocht, waarbij p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) en p.His47Arg (n = 5) het vaakst voorkwamen. Gelijktijdig gebruik van riluzol en/of edaravone was toegestaan voor deelnemers die een stabiele dosis gebruikten gedurende respectievelijk ten minste 30 dagen en 60 dagen vóór de uitgangssituatie van het onderzoek.

De ziektekenmerken in de uitgangssituatie bij de totale intent-to-treat-populatie (ITT-populatie) waren doorgaans vergelijkbaar bij de met tofersen behandelde deelnemers (n = 72) en de met placebo behandelde deelnemers (n = 36), met een totale uitgangsscore voor de ALS Functional Rating Scale–Revised (ALSFRS-R) van 36,9 (SD: 5,9) in de tofersengroep en 37,3 (SD: 5,81) in de placebogroep. De tofersengroep had een kortere mediane tijd vanaf het optreden van het eerste symptoom (11,4 maanden; bereik: 1,7; 145,7) dan de placebogroep (14,6 maanden; bereik: 2,4; 103,2) en een hogere mediane concentratie NfL in plasma in de uitgangssituatie (78,5 pg/ml; bereik: 5 tot 329) dan de placebogroep (64,6 pg/ml; bereik: 8 tot 370).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering in week 28 ten opzichte van de uitgangssituatie voor de totale ALSFRS-R-score. De resultaten waren numeriek in het voordeel van tofersen, maar waren niet statistisch significant (ITT-populatie: gecorrigeerd gemiddeld verschil tofersen-placebo [95%-BI]: 1,4 [-1,3; 4,1]). Er werden numeriek grotere verschillen waargenomen tussen tofersen en placebo gedurende 28 weken bij patiënten met NfL-waarden in de uitgangssituatie boven de mediaan [gemiddeld verschil (95% CI) 3,9, (-1,0;8,9)] vergeleken met patiënten met NfL-waarden in de uitgangssituatie onder de mediaan [0,6, (-1,3,4,2)]. Secundaire klinische uitkomsten bereikten ook geen statistische significantie.

Ten behoeve van opvolging op lange termijn hadden deelnemers die deel C van onderzoek 101 hadden voltooid, de gelegenheid deel te gaan nemen aan een open-label verlengingsonderzoek (onderzoek 102) waarin alle deelnemers tofersen 100 mg kregen. In totaal namen 95 (88%) deelnemers deel aan onderzoek 102, van wie n = 63 in de groep met vroege start (*early start*, ES-groep: deelnemers die in deel C van onderzoek 101 waren gerandomiseerd naar behandeling met tofersen) en n = 32 in de placebogroep/groep met late start (*delayed start*, DS-groep: deelnemers die in deel C van onderzoek 101 waren gerandomiseerd naar behandeling met placebo). Op het moment van de definitieve geïntegreerde analyse had 33,3% (12/36) van de deelnemers in de placebogroep/groep met late start en 47,2% (34/72) van de deelnemers in de groep met vroege start onderzoek 102 voltooid, met een mediane gelegenheid van opvolging van 4,9 jaar (bereik: 3,6 tot 5,4 jaar) voor de twee onderzoeken. Een vroeger begin met de behandeling met tofersen (ES-groep) ging gepaard met trends van een vermindering in de afname gemeten met de ALSFRS-R, percentage van de voorspelde SVC en HHD-megacore in vergelijking met de placebogroep/groep met late start van de behandeling met tofersen (DS-groep), hoewel de verschillen niet statistisch significant waren.

Vroeger begin met de behandeling met tofersen (ES-groep) ging gepaard met een schijnbare reductie van het risico op overlijden of permanente beademing (HR [95%-BI]: 0,64 [0,28; 1,46]) en het risico op overlijden (HR [95%-BI]: 0,52 [0,20; 1,36]). De mediane tijd tot een voorval kon niet worden geschat vanwege het beperkte aantal waargenomen voorvallen. Bij de deelnemers aan de geïntegreerde analyse van deel C van onderzoek 101 en onderzoek 102, bij wie het waarschijnlijker was dat zij snellere ziekteprogressie hadden (op basis van de hogere gehalten NfL in plasma in de uitgangssituatie), bedroeg de mediane tijd tot overlijden of permanente beademing in de ES-groep 253,6 weken, ten opzichte van 76,0 weken in de placebogroep/groep met late start.

## Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met tofersen in alle subgroepen van pediatrische patiënten met ALS (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van tofersen bij enkelvoudige en meervoudige dosering, toegediend via intrathecale injectie, werd gekarakteriseerd in plasma en CSV van volwassen ALS-deelnemers met een SOD1-mutatie en in autopsieweefsel van overleden deelnemers van het klinisch onderzoek (n = 3).

### Absorptie

De maximale dalconcentratie in het CSV trad op bij de derde dosis; wat de laatste dosis was van de oplaadperiode. Er was weinig tot geen accumulatie bij maandelijkse dosering na de oplaadfase; de accumulatieverhouding blijkt minder dan het dubbele te zijn. Tofersen wordt snel overgebracht van het CSV naar de systemische circulatie, met een mediane tijd tot plasmawaarden met maximale concentratie ( $T_{max}$ ) die varieerde van 2 tot 6 uur na intrathecale (IT) toediening. Er was geen accumulatie in uitkomstmaten voor de plasmablootstelling ( $C_{max}$  en AUC) na maandelijkse toediening van een onderhoudsdosis.

### Distributie

Intrathecaal toegediend tofersen werd in grote mate gedistribueerd in het CZS en bereikte therapeutische waarden in de beoogde ruggenmergweefsels. De mediane AUC in plasma bij 100 mg (gegevens van deel C van onderzoek 101) na de eerste dosis bedroeg 13.973,1 ng/ml\* $\mu$ ; de mediane maximale concentratie in plasma ( $C_{max}$ ) bedroeg 824,3 ng/ml en trad op tussen 4 en 6 uur na de dosis. Het mediane distributievolume in plasma werd geschat op 48,7 l (124% VC) in onderzoek 101 en 102; en bedroeg 43,0 l (123% VC) in de groep met een dosis van 100 mg. De farmacokinetische analyse toont aan dat intrathecaal toegediend tofersen in grote mate wordt gedistribueerd in weefsels van het centraal zenuwstelsel (CZS) en snel wordt overgebracht vanuit het CSV naar de systemische circulatie.

### *Binding aan plasma-eiwit*

Tofersen wordt in grote mate gebonden aan humane plasma-eiwitten ( $\geq 98\%$  gebonden) bij klinisch relevante of hogere plasmaconcentraties (0,1 en 3  $\mu$ g/ml), wat de glomerulaire filtratie beperkt en uitscheiding van de werkzame stof via de urine vermindert. De kans op geneesmiddeleninteracties vanwege de competitie met binding aan plasma-eiwit is zeer klein.

### Biotransformatie

Tofersen wordt gemetaboliseerd door exonuclease (3'- en 5')-gemedieerde hydrolyse en is geen substraat voor of remmer of inductor van CYP450-enzymen.

### Eliminatie

De primaire eliminatieroute is naar verwachting uitscheiding via de urine van ongewijzigd tofersen en zijn metabolieten. Hoewel de halfwaardetijd in CZS-weefsel niet kan worden gemeten bij mensen, werd de gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd wel gemeten in het CZS-weefsel van Java-ape; deze bleek 31 tot 40 dagen te zijn. De mediane plasmaklaring bij deelnemers aan onderzoek 101

en 102 werd geschat op 8,20 l/u (47,3% VC), en bedroeg 6,02 l/u (48,2% VC) bij een dosis van 100 mg.

#### Lineariteit/non-lineariteit

In CSV stijgt de farmacokinetiek van IT toegediend tofersen minder dan dosisevenredig voor een dosis die varieert van 20 mg tot 100 mg.

In plasma stijgt de farmacokinetiek van IT toegediend tofersen meer dan dosisevenredig voor een dosis die varieert van 20 mg tot 100 mg.

#### Immunogeniciteit

De aanwezigheid van antigeneesmiddellantilichamen (ADA's) leek te leiden tot een daling van de plasmaklaring met 37,9%.

#### Kenmerken bij specifieke patiëntenpopulaties

##### *Ouderen*

Van de 166 patiënten die tofersen kregen in klinische onderzoeken waren in totaal 22 patiënten 65 jaar en ouder, onder wie 2 patiënten van 75 jaar en ouder. Er werden geen verschillen over het geheel waargenomen in de klinische farmacokinetiek tussen deze patiënten, maar de gegevens zijn beperkt.

##### *Verminderde nierfunctie*

De farmacokinetiek van tofersen bij patiënten met een verminderde nierfunctie is niet onderzocht.

##### *Verminderde leverfunctie*

De farmacokinetiek van tofersen bij patiënten met een verminderde leverfunctie is niet onderzocht.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Carcinogenese

Er is met tofersen geen onderzoek naar carcinogeniciteit uitgevoerd.

#### Mutagenese

Tofersen vertoonde geen aanwijzingen voor mutageniciteit op basis van niet-klinische onderzoeken naar genotoxiciteit (Ames-test naar bacteriële mutageniciteit *in vitro*, chromosoomafwijkingen *in vitro* en micronucleustests *in vivo* bij muizen).

#### Reproductietoxiciteit

Onderzoeken naar reproductietoxicologie zijn uitgevoerd met subcutane toediening van tofersen aan muizen en konijnen. In een onderzoek naar de vruchtbaarheid en embryofoetale ontwikkeling bij muizen hadden mannelijke muizen in de groep met een hoge dosis van 30 mg/kg (> 50 maal de humane blootstelling [AUC] na 100 mg tofersen) minimale tot lichte degeneratie van de tubuli seminiferi, dilatatie van de tubuli seminiferi, retentie van spermatiden, apoptose van epitheelcellen, toegenomen cellulair débris in de testes en hypospermie in de epididymis. Er waren echter geen tofersengerelateerde bijwerkingen op het paringsvermogen, de vruchtbaarheid of de spermaparameters. Bij vrouwelijke muizen was er geen tofersengerelateerde mortaliteit of vroege worp en er waren geen effecten op het paringsvermogen of de vruchtbaarheid. Er werden geen tofersengerelateerde bijwerkingen waargenomen op de embryofoetale ontwikkeling bij muizen en konijnen (bij blootstellingen meer dan 40 keer de humane blootstelling bij de maximale aanbevolen humane dosis (MRHD)). In een onderzoek naar perinatale/postnatale reproductie bij muizen waren er bij de hoogste dosis die werd onderzocht (30 mg/kg) geen bijwerkingen op de F0-vrouwtdiesdieren of op de groei en ontwikkeling van de F1-jongen. Tofersen werd gedetecteerd in monsters van de melk van alle muizen die tofersen kregen toegediend. Tofersen is niet farmacologisch actief bij muizen en

konijnen, waardoor de geldigheid van deze onderzoeken beperkt is, omdat schadelijke effecten die verband houden met neerwaartse regulering van SOD1 daarbij niet kunnen worden geëvalueerd.

Bij microscopische beoordeling van reproductieweefsels van zowel mannetjesdieren als vrouwtjesdieren in de 13 weken en 39 weken durende onderzoeken naar toxicologie bij niet-humane primaten (NHP), waarbij tofersen farmacologisch actief is, werden geen effecten op de reproductieweefsels gevonden.

### Toxicologie

In een onderzoek naar toxicologie bij herhaalde dosering (9 maanden) werd intrathecale toediening van tofersen bij volwassen Java-apen doorgaans goed verdragen. De enige uitzondering was een vrouwtjesdier in de groep met hoge dosis (35 mg; overeenkomend met 350 mg via intrathecale injectie bij mensen) dat gedrag vertoonde dat beschreven wordt als spierkrampen, dorsiflexie van kop/nek, en houding met opisthotonusachtige kromming van de rug na intrathecale toediening. Op een elektro-encefalogram (EEG) was te zien dat er geen sprake was van epileptische aanvallen. Het dosisniveau waarbij geen bijwerking werd waargenomen (no observed adverse effect levels, NOAEL's) in de onderzoeken naar chronische toxicologie bij herhaalde dosering was 150 mg/kg bij subcutane toediening aan muizen en 12 mg bij intrathecale toediening aan de 9 maanden oude niet-humane primaten. Uitgaande van de niet-humane primaten als de gevoeligste diersoort wordt uit een dosis van 12 mg na omrekening de humane equivalente dosis (HED) verkregen van 120 mg (op basis van opschaling van het volume van CSV van aap naar mens). De veiligheidsmarge (1,2-voudig) voor de intrathecale doses bij apen naar intrathecale doses bij mensen is gebaseerd op de geconverteerde HED, rekening houdend met het volumeverschil in CSV (ongeveer een factor 10 tussen mensen en apen). Er werden derhalve geen toxiciteitseffecten waargenomen bij dosisniveaus die overeenkomen met 120 mg bij mensen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Dinatriumfosfaat  
Kaliumchloride  
Calciumchloridedihydraat  
Magnesiumchloridehexahydraat  
Natriumchloride  
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat  
Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

60 maanden.

### Tijdelijke bewaarcondities

De injectieflacon met Qalsody in zijn oorspronkelijke doos kan tot 14 dagen worden bewaard bij kamertemperatuur (bewaren beneden 30 °C).

Ongeopende injectieflacons met Qalsody kunnen uit de koelkast worden genomen en zo nodig opnieuw in de koelkast worden geplaatst. Ongeopende injectieflacons kunnen gedurende maximaal

6 dagen niet langer dan 6 uur per dag bij kamertemperatuur uit de oorspronkelijke doos worden gehouden.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor tijdelijke bewaarcondities van ongeopende injectieflacons van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Injectieflacon van 20 ml van helder type I-glas met stop van chloorbutylrubber en een aluminium verzegeling met plastic flip-off-dopje.

Qalsody is verkrijgbaar in een verpakking van 1 injectieflacon.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Bij de bereiding en intrathecale toediening van tofersen moet een aseptische techniek worden gebruikt.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Instructies voor voorbereiding van de injectieflacon:

- Laat de gekoelde injectieflacon vóór toediening op kamertemperatuur (25 °C) komen zonder externe warmtebron.
- De injectieflacon niet schudden.
- Qalsody bevat geen conserveermiddelen. Nadat de oplossing in de spuit is opgetrokken, moet deze onmiddellijk worden toegediend (binnen 4 uur na verwijdering ervan uit de koelkast) bij kamertemperatuur; anders moet de oplossing worden weggegooid.
- De oplossing moet visueel worden geïnspecteerd voordat de oplossing uit de injectieflacon wordt opgetrokken. De oplossing mag praktisch geen zichtbare deeltjes bevatten. Alleen een heldere en kleurloze tot lichtgele oplossing mag worden toegediend. Als dat niet het geval is, mag de injectieflacon niet worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/23/1783/001

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 mei 2024

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTING WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan bijzonder en beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**E. SPECIFIEKE VERPLICHTING WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

| Beschrijving                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Uiterste datum                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Om verder te onderzoeken of het instellen van tofersen bij presymptomatische SOD1-ALS-patiënten het ontstaan van klinisch gemanifesteerde ALS (CMALS) kan vertragen of zelfs voorkomen, moet de vergunninghouder de eindresultaten van het fase 3-onderzoek bij patiënten met klinisch presymptomatische SOD1-ALS (onderzoek ATLAS 233AS303) indienen.                                                   | voor 31 december 2028                     |
| Om de variant-specifieke overleving verder te karakteriseren, moet de vergunninghouder de eindresultaten bekendmaken van de beschrijvende geïntegreerde analyses van de ziekteduur (overleving) per SOD1-varianttype bij met tofersen behandelde patiënten (onderzoeken 101/102; ziekteregeisters) versus niet met tofersen behandelde patiënten (ziekteregisters, natural history datasets/literatuur). | voor 30 juni 2027                         |
| Om de veiligheid op lange termijn van tofersen bij patiënten met SOD1-ALS verder te evalueren, moet de vergunninghouder de resultaten van een observationeel, op een register gebaseerd onderzoek 233AS401 uitvoeren en indienen volgens het goedgekeurde protocol.                                                                                                                                      | Jaarlijks (met jaarlijkse herbeoordeling) |
| Om te zorgen voor een adequate monitoring van de veiligheid en werkzaamheid van tofersen bij de behandeling van patiënten met SOD1-ALS, verstrekt de vergunninghouder jaarlijks updates over alle nieuwe informatie betreffende de veiligheid en werkzaamheid van tofersen.                                                                                                                              | Jaarlijks (met jaarlijkse herbeoordeling) |

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Qalsody 100 mg oplossing voor injectie  
tofersen

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon van 15 ml bevat 100 mg tofersen (6,7 mg/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Dinatriumfosfaat, kaliumchloride, calciumchloridedihydraat, magnesiumchloridehexahydraat, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, water voor injectie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie  
1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intrathecaal gebruik.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/23/1783/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Qalsody 100 mg oplossing voor injectie  
tofersen  
intrathecaal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

100 mg/15 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Qalsody 100 mg oplossing voor injectie tofersen**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Qalsody en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Qalsody en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Qalsody bevat de werkzame stof tofersen. Deze stof hoort bij een groep geneesmiddelen die *antisense-oligonucleotiden* worden genoemd.

Dit geneesmiddel wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van een type *amyotrofische laterale sclerose* (ALS) dat ontstaat door veranderingen (mutaties) in een gen met de naam SOD1.

ALS dat ontstaat is door mutaties in het SOD1-gen, is een zeldzaam type motorneuronziekte. Het beschadigt de zenuwcellen in de hersenen en het ruggenmerg. Mutaties in het SOD1-gen zorgen voor een ophoping van een giftige vorm van het SOD1-eiwit. Hierdoor worden de zenuwcellen die opdrachten sturen naar de spieren (motorische neuronen) kapot gemaakt. Dit zorgt voor zwakke spieren en het verlies van spieren, ook de spieren voor de ademhaling en slikken.

Qalsody werkt door de ophoping van het SOD1-eiwit te verminderen. Zo worden de motorische neuronen niet kapot gemaakt en verliezen de spieren minder snel hun kracht.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag dit middel niet worden toegediend?**

- U bent **allergisch voor tofersen** of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

**Neem contact op met uw arts of verpleegkundige** voordat u met de behandeling start als dit voor u geldt.

## **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Misschien krijgt u bijwerkingen nadat Qalsody is toegediend via een ruggenprik (zie rubriek 3). U kunt dan last krijgen van: hoofdpijn, rugpijn en een infectie.

Een klein deel van de patiënten kreeg na toediening van Qalsody een ontsteking kregen van het ruggenmerg (*myelitis*). Of kreeg irritatie of schade van de zenuwwortels (*radiculitis*). U moet weten welke klachten u hierdoor kunt krijgen tijdens uw behandeling met dit geneesmiddel. Zie *Ernstige bijwerkingen* in rubriek 4 van deze bijsluiter.

Een klein deel van de patiënten kreeg na toediening van Qalsody last van een zwelling van de oogzenuw (*papiloedeem*) en/of een stijging van de druk rondom de hersenen (verhoogde intracraniale druk). Zie *Ernstige bijwerkingen* in rubriek 4 van deze bijsluiter.

## **Onderzoeken vóór de behandeling**

Misschien moet u voordat u start met de behandeling een **onderzoek van uw urine** (om uw nieren te controleren) en een **onderzoek van uw bloed** (om te controleren of uw bloed stolt zoals zou moeten) laten doen voordat u start met de behandeling. Dit wordt gedaan, omdat andere geneesmiddelen in dezelfde groep als Qalsody invloed kunnen hebben op de nieren en de cellen in het bloed die helpen bij de stolling. Het kan zijn dat deze onderzoeken niet elke keer nodig zijn wanneer u Qalsody toegediend krijgt.

## **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit geneesmiddel mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het gebruik van dit geneesmiddel bij deze groep patiënten is niet onderzocht.

## **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Qalsody nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

## **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

### **Zwangerschap**

Bent u zwanger? Of kunt u zwanger worden maar gebruikt u geen middelen die er voor zorgen dat u niet zwanger wordt (anticonceptie)? Dan wordt het niet aanbevolen om Qalsody te gebruiken.

### **Borstvoeding**

Uw arts helpt u bij het nemen van een beslissing of u borstvoeding moet blijven geven of dat u met een behandeling met Qalsody kunt starten. Uw arts zal de mogelijke voordelen van behandeling voor u afwegen tegen de voordelen van borstvoeding voor uw baby.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit geneesmiddel kan invloed hebben op hoe goed u voertuigen kunt besturen of hoe goed u machines kunt bedienen.

Gebruikt u Qalsody en merkt u dat minder goed ziet? Bestuur dan geen voertuigen en gebruik geen machines.

## **Qalsody bevat natrium**

Dit middel bevat 52 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per 15 ml. Dit komt overeen met 3% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

## **Qalsody bevat kalium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol (39 mg) kalium per dosis van 15 ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘kaliumvrij’ is.

### 3. Hoe wordt dit middel toegediend?

De aanbevolen dosering is 100 mg tofersen. De eerste 3 doses worden gegeven op dag 1, dag 15 en dag 29 van de behandeling. Er zitten dan steeds 14 dagen tussen elke dosis. Daarna wordt Qalsody om de 28 dagen gegeven.

Dit geneesmiddel wordt in het vocht dat om het ruggenmerg zit (intrathecaal) gegeven. Dit gebeurt met een injectie in de onderrug via een ruggenprik. De naald wordt in de ruimte rondom het ruggenmerg gestoken. Dit wordt gedaan door een arts met ervaring in het uitvoeren van ruggenprikken.

### Hoelang wordt dit middel gebruikt?

Uw arts zal met u bespreken hoelang u Qalsody moet krijgen. Stop niet met de behandeling met Qalsody zonder eerst met uw arts te praten.

### Heeft u een injectie van Qalsody gemist?

Heeft een dosis Qalsody gemist? Neem dan contact op met uw arts, zodat de dosis zo snel mogelijk kan worden gegeven.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Tijdens of na toediening van Qalsody kunnen bijwerkingen voorkomen die te maken hebben met de ruggenprik. De bijwerkingen kunnen zijn: hoofdpijn, rugpijn en een infectie.

#### Ernstige bijwerkingen

De meest erge bijwerkingen die zijn waargenomen bij patiënten die Qalsody kregen, waren ontsteking van het ruggenmerg (*myelitis*) of irritatie en schade van de zenuwwortels (*radiculitis*). Vaak voorkomende klachten kunnen zijn:

- zwak zijn
- geen gevoel hebben
- afwijkende dingen voelen (tintelingen of een slapend gevoel)
- pijn.

Zwelling van de zenuw die de ogen verbindt met de hersenen (*papiloedeem*) en verhoogde druk rondom uw hersenen (verhoogde intracraniale druk) zijn ook gemeld. Papiloedeem kan ontstaan door een verhoogde intracraniale druk. Vaak voorkomende klachten kunnen zijn:

- wazig zien
- dubbel zien
- slechter zien
- hoofdpijn.

Ontsteking van het vlies rondom de hersenen en het ruggenmerg (*aseptische of chemische meningitis*) zijn gemeld. Dit komt niet door een infectie. Vaak voorkomende klachten kunnen zijn:

- hoofdpijn
- koorts
- stijve nek
- misselijk zijn
- overgeven.

Neem direct contact op met uw arts als u een van de hierboven vermelde klachten heeft.

### Andere bijwerkingen

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- pijn (rugpijn, pijn in armen of benen)
- moe zijn
- pijn in spieren en gewrichten
- koorts
- meer eiwit en/of meer witte bloedcellen in het vocht dat rondom de hersenen en het ruggenmerg zit.

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- stijve spieren
- zenuwpijn, bijvoorbeeld een branderig, stekend of tintelend gevoel.

Neem contact op met uw arts als u deze of nieuwe klachten opmerkt waar u zich zorgen over maakt.

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw **arts, apotheker** of **verpleegkundige**. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de oplossing deeltjes bevat of als de vloeistof in de injectieflacon niet helder en kleurloos is.

**Bewaren in de koelkast** (2 °C-8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De injectieflacon met Qalsody in zijn oorspronkelijke doos kan tot 14 dagen worden bewaard bij kamertemperatuur (bewaren beneden 30 °C).

Ongeopende injectieflacons met Qalsody kunnen uit de koelkast worden genomen en zo nodig opnieuw in de koelkast worden geplaatst. Ongeopende injectieflacons kunnen gedurende maximaal 6 dagen niet langer dan 6 uur per dag bij kamertemperatuur uit de oorspronkelijke doos worden gehouden.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tofersen.
- Elke injectieflacon van 15 ml bevat 100 mg tofersen.
- Elke ml bevat 6,7 mg tofersen.
- De andere stoffen in dit middel zijn dinatriumfosfaat, kaliumchloride, calciumchloridedihydraat, magnesiumchloridehexahydraat, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, water voor injectie.

### Hoe ziet Qalsody eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Qalsody is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing voor injectie.  
Elke doos Qalsody bevat één injectieflacon.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22765715

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 68 688 158

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: + 46 8 594 113 60

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.