

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Qalsody 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert 15 ml hetteglass inneholder 100 mg tofersen.
Hver ml inneholder 6,7 mg tofersen.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert 15 ml hetteglass inneholder 52 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar og fargeløs til svakt gul oppløsning med en pH på 6,7 til 7,7.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Qalsody er indisert til behandling av voksne med amyotrofisk lateral sklerose (ALS) forbundet med en mutasjon i superoksiddismutase 1 (SOD1)-genet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med tofersen skal kun innledes av lege med erfaring i behandling av ALS.

Qalsody skal administreres av, eller under tilsyn av, helsepersonell med erfaring i å utføre spinalpunksjon.

Dosering

Anbefalt dose er 100 mg tofersen per behandling.

Behandling med tofersen skal innledes med 3 ladningsdoser administrert med 14 dagers mellomrom.

En vedlikeholdsdose skal deretter administreres én gang hver 28. dag.

Glemte eller forsinkede doser

Dersom den andre ladningsdosen blir forsinket eller glemt, skal tofersen administreres så snart som mulig, og den tredje ladningsdosen skal administreres 14 dager senere.

Dersom den tredje ladningsdosen blir forsinket eller glemt, skal tofersen administreres så snart som mulig, og den første vedlikeholdsdosen skal administreres 28 dager senere.

Dersom en vedlikeholdsdose blir forsinket eller glemt, skal tofersen administreres så snart som mulig. Påfølgende vedlikeholdsdoser skal administreres hver 28. dag etter siste dose.

Behandlingsvarighet

Det skal regelmessig vurderes om det fortsatt er behov for behandling. Dette bør vurderes på et individuelt grunnlag, avhengig av pasientens kliniske tilstand og respons på behandlingen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er begrenset erfaring med bruk av tofersen hos eldre. Ut fra tilgjengelige kliniske data er det imidlertid forventet at tofersen har tilsvarende effekt og sikkerhet som hos andre aldersgrupper som er undersøkt.

Det er ingen holdepunkter for at det bør tas spesielle hensyn basert på alder ved bestemmelse av dosen med tofersen.

Nedsatt nyrefunksjon

Tofersen er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Tofersen er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Qalsody hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Qalsody er til intratekal bruk ved spinalpunksjon.

- Det er anbefalt å sikre intratekal tilgang før plasthetten tas av hetteglasset og dosen med tofersen trekkes opp.
- Plasthetten skal tas av hetteglasset like før administrering, og en kanylen som ikke er til spinalanestesi skal festes til sprøyten for å trekke tofersen opp fra hetteglasset. Sprøytekanylen stikkes inn i hetteglasset i midten av forseglingen for å trekke opp den nødvendige dosen på 15 ml (tilsvarende 100 mg) fra hetteglasset.
 - Qalsody skal ikke fortynnes.
 - Det er ikke nødvendig å bruke eksterne filtre, dette gjelder også bakterie- og partikkelfiltre.
- Det anbefales at ca. 10 ml cerebrospinalvæske (CSF) tas ut ved bruk av en spinalkanylen før tofersen administreres.
- Tofersen administreres som en intratekal bolusinjeksjon med en spinalkanylen i løpet av 1 til 3 minutter.

Instruksjoner for forberedelser til prosedyren:

- Sedasjon kan vurderes dersom den kliniske tilstanden til pasienten tilsier det.
- Bruk av bildeteknikk for å veilede intratekal administrering av tofersen kan vurderes dersom den kliniske tilstanden til pasienten tilsier det.
- Før hetten på hetteglassets aluminiumsforsegling tas av, skal det bekreftes at pasienten er klar. Uåpnede hetteglass kan settes tilbake i kjøleskap, maksimal tillatt tid, se pkt. 6.4.
- Pasienter skal evalueres før og etter intratekal injeksjon for mulige tilstander som kan knyttes til spinalpunksjon, for å unngå alvorlige komplikasjoner ved prosedyren.

Standard oppfølging etter spinalpunksjon anbefales etter injeksjonen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Spinalpunksjonsprosedyre

Det er en risiko for at det oppstår bivirkninger i forbindelse med spinalpunksjonsprosedyren (f.eks. hodepine, ryggsmelter, postspinalpunksjonssyndrom, infeksjon).

Myelitt og/eller radikulitt

Alvorlige tilfeller av myelitt og radikulitt er rapportert hos pasienter som er behandlet med tofersen. Dersom pasienten utvikler symptomer som er i samsvar med disse bivirkningene, bør diagnostisk evaluering og behandling startes i henhold til standardbehandling.

Økt intrakranielt trykk og/eller papilleødem

Alvorlige tilfeller av økt intrakranielt trykk og/eller papilleødem er rapportert hos pasienter som er behandlet med tofersen. Dersom pasienten utvikler symptomer som er i samsvar med disse bivirkningene, bør diagnostisk evaluering og behandling startes i henhold til standardbehandling.

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser, inkludert akutt alvorlig trombocytopeni, er observert etter subkutan eller intravenøs administrering av antisense-oligonukleotider. Hvis det er klinisk indisert anbefales laboratorietesting av blodplater og koagulasjon før administrering av tofersen.

Nyretoksisitet

Nyretoksisitet er sett etter subkutan eller intravenøs administrering av antisense-oligonukleotider. Hvis det er klinisk indisert anbefales måling av proteiner i urin (fortrinnsvis ved bruk av prøve fra første morgenurin). Ved vedvarende forhøyet protein i urin bør ytterligere utredning vurderes.

Hjelpestoffer

Natrium

Dette legemidlet inneholder 52 mg natrium per dose på 15 ml. Dette tilsvarer 3 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Kalium

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per dose på 15 ml, dvs. så godt som "kaliumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig administrering av andre intratekale legemidler og tofersen er ikke evaluert, og sikkerheten til disse kombinasjonene er ikke kjent.

Tofersen er ikke en induktor eller hemmer av CYP450-mediert oksidativ metabolisme, og skal derfor ikke påvirke effekten av andre legemidler som interagerer med disse metabolismeveiene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av tofersen hos gravide kvinner. Studier på dyr, der tofersen ikke er farmakologisk aktivt, indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Tofersen er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ingen data på bruk av tofersen ved amming hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske data fra dyr har vist utskillelse av tofersen i melk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med tofersen skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data på mulige effekter på fertilitet hos mennesker. Toksisitetsstudier hos dyr tyder på at tofersen ikke vil ha skadelige effekter på fertiliteten til hann- eller hunndyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tofersen har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som utvikler synsforstyrrelser ved bruk av tofersen bør advares mot å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De alvorlige bivirkningene hos deltakere behandlet med tofersen var myelitt (2,7 %), økt intrakranielt trykk og/eller papilleødem (2,7 %), radikulitt (1,4 %) og aseptisk meningitt (1,4 %). Bivirkningene som var hyppigst rapportert hos deltakere behandlet med tofersen var smerte (66 %), artralgi (34 %), fatigue (28,6 %), økt leukocytall i CSF (26,5 %), økt proteinnivå i CSF (26,5 %), myalgi (19 %) og feber (18,4 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene er oppført etter organklasser og frekvens etter følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger hos deltakere behandlet med Qalsody i studie 101 og studie 102

Organklasser (SOC)	Bivirkning	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	Økt leukocytaltall i CSF*	Svært vanlige
	Økt proteinnivå i CSF	Svært vanlige
	Papilleødem‡	Vanlige
	Nevralgi	Vanlige
	Aseptisk meningitt††	Vanlige
	Radikulitt†	Vanlige
	Myelitt§	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Svært vanlige
	Myalgi	Svært vanlige
	Muskel-skjelettstivhet	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter‡‡	Svært vanlige
	Fatigue	Svært vanlige
	Feber	Svært vanlige

* Økt leukocytaltall i CSF inkluderer de foretrukne betegnelse økt leukocytaltall i CSF og pleocytose.

† Radikulitt inkluderer de foretrukne termene radikulopati og lumbal radikulopati.

‡ Papilleødem inkluderer de foretrukne betegnelse papilleødem og økt intrakranielt trykk.

§ Myelitt inkluderer de foretrukne betegnelse myelitt, transvers myelitt og nevrosarkoidose. Se diskusjon i Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

†† Aseptisk meningitt inkluderer de foretrukne betegnelse kjemisk meningitt og aseptisk meningitt. Se diskusjon i Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

‡‡ Smerter inkluderer de foretrukne betegnelse smerter, rygg smerter og smerter i ekstremitet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Prosedyre for spinalpunksjon

Bivirkninger forbundet med administrering av tofersen ved spinalpunksjon er observert. Bivirkningene som vanligvis er forbundet med spinalpunksjon er hodepine, rygg smerter, postspinalpunksjonssyndrom og infeksjon. Insidens og alvorlighetsgrad av disse hendelsene var i samsvar med hendelser som er forventet å oppstå ved spinalpunksjon.

Myelitt og/eller radikulitt

I de kliniske studiene rapporterte fire deltakere som fikk tofersen 100 mg, alvorlige bivirkninger med myelitt (2,7 %). Antall doser tofersen pasientene hadde fått før myelitt oppsto varierte fra 5 til 15 doser. To deltakere var symptomatiske, og to deltakere var asymptomatiske. Alle fire deltakere hadde unormale magnetresonans (MR)-funn forbundet med hendelsen. Behandlingen ble seponert hos to deltakere, og hendelsen opphørte. Hos de to andre deltakerne førte ikke hendelsen til seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

To deltakere som fikk tofersen 100 mg rapporterte alvorlige bivirkninger med radikulitt (1,4 %). Antall doser tofersen pasientene hadde fått før radikulitt oppsto varierte fra 1 til 24 doser. Begge tilfellene var symptomatiske. Én deltaker hadde unormale MR-funn forbundet med hendelsen, og én deltaker hadde normalt MR. Behandlingen ble ikke seponert hos noen av deltakerne, og bivirkningene opphørte med sekvele hos den ene og uten sekvele hos den andre deltakeren (se pkt. 4.4).

Økt intrakranielt trykk og/eller papilleødem

Fire deltakere som fikk tofersen 100 mg rapporterte alvorlige bivirkninger med økt intrakranielt trykk og/eller papilleødem (2,7 %). Antall doser tofersen pasientene hadde fått før økt intrakranielt trykk og/eller papilleødem oppsto varierte fra 7 til 18 doser. Alle de fire tilfellene med økt intrakranielt trykk og/eller papilleødem var symptomatiske. Fire deltakere hadde ingen MR-funn forbundet med hendelsen. Ett av tilfellene førte til slutt til permanent seponering av tofersen, ett tilfelle førte til avbrudd av tofersenbehandlingen. Alle bivirkningene kunne håndteres med standard oppfølging (se pkt. 4.4).

Aseptisk eller kjemisk meningitt

To deltakere som fikk tofersen 100 mg rapporterte alvorlige bivirkninger med aseptisk eller kjemisk meningitt (1,4 %). Antall doser tofersen pasientene hadde fått før aseptisk eller kjemisk meningitt oppsto varierte fra 5 til 7 doser. Begge tilfellene med aseptisk eller kjemisk meningitt var symptomatiske. Én deltaker hadde ingen MR-funn forbundet med hendelsen. Tofersen ble seponert hos én deltaker, men ikke hos den andre deltakeren.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det ble ikke rapportert noen tilfeller av overdosering forbundet med tofersen i kliniske studier.

Ved en overdosering skal det gis støttende medisinsk behandling, inkludert konsultasjon med helsepersonell og nøye observasjon av pasientens kliniske tilstand.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: **N07X X22**

SOD1-ALS er primært en autosomalt dominant sykdom som berører ca. 2 % av ALS-populasjonen. Mutasjoner i SOD1-genet fører til akkumulering av en toksisk form av SOD1-proteinet. Over 200 unike SOD1-mutasjoner forbundet med ALS har blitt identifisert med en median sykdomsvarighet på ca. 2,3 år.

Virkningsmekanisme

Det humane SOD1-genet koder for det vanlig forekommende dimeriske enzymet koppar/sink-superoksiddismutase (Cu/ZnSOD eller SOD1), som katalyserer transmutasjonen av superoksid (O_2^-) til oksygen (O_2) og hydrogenperoksid (H_2O_2). Hos pasienter med SOD1-ALS fører mutasjoner i SOD1-genet til akkumulering av en toksisk form av SOD1-protein, noe som resulterer i aksonal skade og neurodegenerering.

Tofersen er et antisense-oligonukleotid (ASO) som er komplementært til en del av den 3'-utranslaterte regionen (3'UTR) av mRNAet for humant SOD1 og bindes til mRNAet via Watson-Crick baseparing (hybridisering). Denne hybridiseringen av tofersen til det komplementære mRNAet resulterer i RNase-H-mediert degradering av mRNAet for SOD1, noe som reduserer syntesen av SOD1-protein.

Farmakodynamiske effekter

Totalt SOD1-protein i CSF

Totalt SOD1-protein i CSF ble målt i studie 101 Del C (VALOR) og studie 102 som et indirekte mål på omfanget av binding av tofersen til målet.

Ved uke 28 i studie 101 Del C ble det observert en reduksjon i totalt SOD1-protein i CSF på 35 % (geometrisk gjennomsnitt i forhold til baseline) i gruppen som ble behandlet med tofersen sammenlignet med en 2 % reduksjon fra baseline hos de tilsvarende deltakerne som fikk placebo i ITT-populasjonen (forskjell i ratio for geometrisk gjennomsnitt mellom tofersen og placebo: 34 %

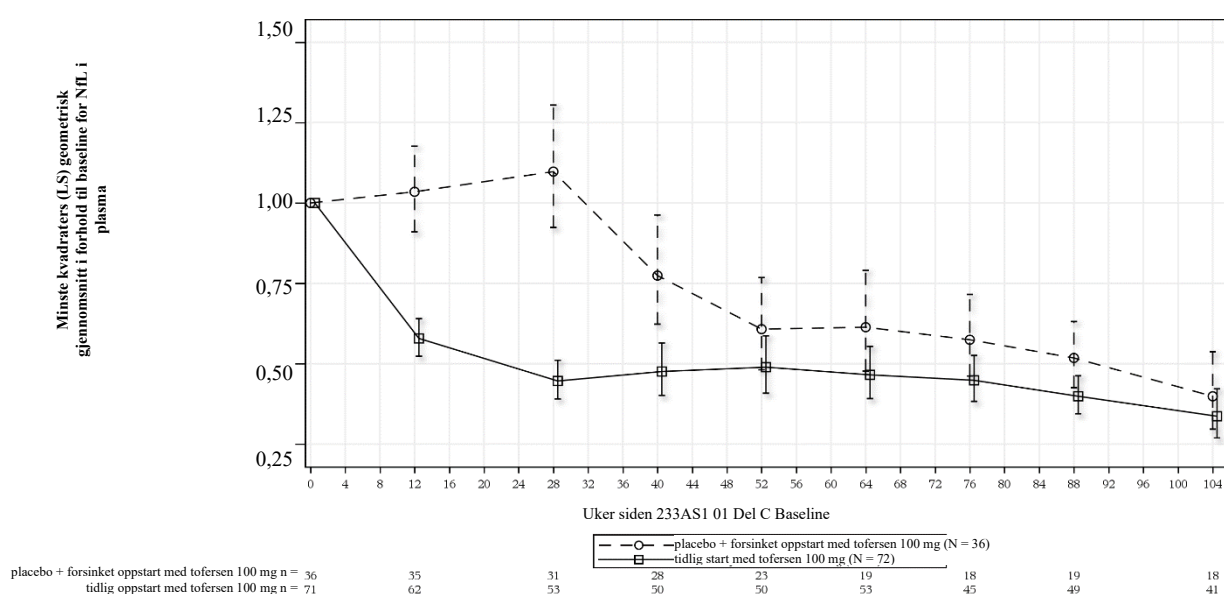
(95 % KI: 23 %, 43 %)). Totalt SOD1 i CSF falt til omtrent dag 56 og det reduserte nivået vedvarte deretter over tid.

Nevrofilament lettjede (NfL) som biomarkør i plasma

Nevrofilament lettjede (NfL) i plasma ble målt i studie 101 Del C (VALOR) og studie 102 som en markør for aksonal skade og neurodegenerering.

Ved uke 28 i studie 101 Del C var gjennomsnittlig NfL i plasma redusert med 55 % (geometrisk gjennomsnitt i forhold til baseline) hos deltakere som ble behandlet med tofersen (ITT), sammenlignet med en 12 % økning med placebo (forskjell i ratio for geometrisk gjennomsnitt mellom tofersen og placebo: 60 % (95 % KI: 51 %, 67 %)). Plasmanivået av NfL falt til omtrent dag 113 og det reduserte nivået vedvarte deretter over tid. Reduksjonen av NfL i CSF var i samsvar med det som ble observert i plasma.

Figur 1: Studie 101 Del C: Justerte verdier for geometrisk gjennomsnitt i forhold til baseline for NfL i plasma etter studieuke for ITT-populasjonen



Forkortelser: NfL = nevrofilament lettjede; ANCOVA = kovariansanalyse; LS = minste kvadraters metode.

Merknad 1: Baseline er definert som verdi på dag 1 før studielegemidlet. Dersom dag 1-verdi mangler, brukes den ikke-manglende verdien (inkludert screeningbesøk) som er nærmest og før første dose, som baselineverdi.

Merknad 2: Verdier under kvantifiseringsgrensen (BLQ) ble satt til halvparten av nedre kvantifiseringsgrense (LLOQ, 4,9 pg/ml) i utregninger. Multippel imputering brukes for manglende data.

Merknad 3: ITT-analysen er basert på en ANCOVA-modell med data som er transformert til naturlige logaritmer. Modellen inkluderer kovariater for den korresponderende baselineverdien, dvs. logaritmeverdien, baseline sykdomsvarighet siden symptomdebut og bruk av riluzol eller edaravone.

Merknad 4: Tabellen nederst viser antall deltakere med observerte ikke-manglende data ved hvert besøk.

Kardiologisk elektrofysiologi

EKG-målinger og verdiene var omtrent like for gruppene som fikk tofersen 100 mg (n = 41) og placebo (n = 34) i studie 101 Del C. Insidens av avvik i EKG-målinger var høyere i tofersengruppen enn i placebogruppen, der 8 deltakere (11,3 %) viste en maksimal økning fra baseline i Fridericia-formel (QTcF) > 30 til 60 msec i tofersengruppen sammenlignet med 2 deltakere (5,6 %) i placebogruppen. Den kliniske betydningen av denne ubalansen er ikke kjent. Ingen deltakere i tofersen- eller placebogruppen viste en økning fra baseline i QTcF > 60 msec, og ingen deltakere viste maksimal QTcF > 480 msec etter baseline.

Immunogenisitet

Det var svært vanlig at antistoffer mot legemidlet (ADA) ble påvist. Det ble ikke funnet holdepunkter for at ADA påvirket effekt eller sikkerhet. Datamengden er imidlertid fortsatt begrenset.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av tofersen ble vurdert i en 28-ukers randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert klinisk studie (studie 101 Del C) hos deltakere i alderen 23 til 78 år med svekkelse som ble tilskrevet ALS og en SOD1-mutasjon bekreftet av et sentralt laboratorium. Hundre og åtte (108) deltakere ble randomisert 2:1 til å få behandling med enten tofersen 100 mg eller placebo i 24 uker (3 laddningsdoser etterfulgt av 5 vedlikeholdsdoser). Førtito (42) unike SOD1-mutasjoner ble evaluert, der de mest vanlige var p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) og p.His47Arg (n = 5). Samtidig bruk av riluzol og/eller edaravone var tillatt for deltakere som fikk en stabil dose i henholdsvis minst 30 eller 60 dager før baseline i studien.

Sykdomskarakteristika ved baseline i den samlede ITT-populasjonen var generelt omtrent like hos deltakere behandlet med tofersen (n=72) og deltakere som fikk placebo (n=36), med ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R) totalskår ved baseline på 36,9 (SD: 5,9) i tofersengruppen og 37,3 (SD: 5,81) i placebogruppen. Tofersengruppen hadde kortere median tid fra symptomdebut (11,4 måneder, variasjonsbredde: 1,7, 145,7) enn placebogruppen (14,6 måneder, variasjonsbredde: 2,4, 103,2) og høyere median plasmanivå av NfL ved baseline (78,5 pg/ml, variasjonsbredde: 5 til 329) enn placebogruppen (64,6 pg/ml, variasjonsbredde: 8 til 370).

Det primære effektendepunktet var endring fra baseline til uke 28 i total ALSFRS-R-skår. Tallmessig favoriserte resultatene tofersen, men de var ikke statistisk signifikante (ITT-populasjon: tofersen-placebo-justert gjennomsnittlig forskjell (95 % KI): 1,4 (-1,3, 4,1)). Større tallmessige forskjeller mellom tofersen og placebo ble sett i løpet av 28 uker hos pasienter med NfL-verdier ved baseline som var over median (gjennomsnittlig forskjell (95 % KI) 3,9, (-1,0, 8,9)) sammenlignet med pasienter med NfL-verdier ved baseline som var under median (0,6, (-1,3, 4,2)). Sekundære kliniske resultater var heller ikke statistisk signifikante.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med tofersen i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved ALS (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken ved intratekal administrering av enkeltdoser og gjentatte doser av tofersen ble karakterisert i plasma og CSF hos voksne ALS-deltakere med SOD1-mutasjon og i autopsivev fra døde deltakere i de kliniske studiene (n = 3).

Absorpsjon

Den maksimale bunnkonsentrasjonen ("trough") i CSF inntraff ved tredje dose, som var siste dose i perioden med laddningsdoser. Det var liten til ingen akkumulering med månedlig dosering etter fasen med laddningsdoser, akkumuleringsforholdet ser ut til å være mindre enn to ganger. Tofersen overføres raskt fra CSF ut i den systemiske sirkulasjonen, med en mediantid til maksimale konsentrasjonsverdier (T_{max}) i plasma i området fra 2 til 6 timer etter intratekal administrering. Det var ingen akkumulering i mål for plasmaeksposering (C_{max} og AUC) etter månedlig vedlikeholdsdosering.

Distribusjon

Tofersen administrert intratekalt ble i stor grad distribuert innen CNS og oppnådde terapeutiske nivåer i målvevet i ryggmargen. Median plasma-AUC ved 100 mg (data fra studie 101 Del C) etter første dose var 13 973,1 ng/ml*time; median maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) var 824,3 ng/ml, som inntraff 4–6 timer etter administrering. Median distribusjonsvolum ble estimert til 50,9 liter (119 % CV) i studie 101 og 102, og var 40,67 liter (130 % CV) i gruppen som fikk doser på 100 mg. Farmakokinetikkanalyse viser at intratekalt administrert tofersen i stor grad distribueres til vev i sentralnervesystemet (CNS) og raskt overføres fra CSF til systemisk sirkulasjon.

Binding til plasmaproteiner

Tofersen bindes i stor grad til humane plasmaproteiner (bindingsgrad ≥ 98 %) ved klinisk relevante eller høyere plasmakonsentrasjoner (0,1 og 3 mikrog/ml), som begrenser glomerulær filtrering og reduserer utskillelse av virkestoffet i urin. Sannsynligheten for legemiddelinteraksjoner på grunn av konkurranse med binding til plasmaproteiner er svært lav.

Biotransformasjon

Tofersen metaboliseres gjennom eksonuklease (3'- og 5')-mediert hydrolyse og er ikke et substrat for, eller hemmer eller induktor av CYP450-enzymet.

Eliminasjon

Det er forventet at den primære eliminasjonsveien er utskillelse av uforandret tofersen og dets metabolitter i urin. Selv om halveringstiden i CNS-vev ikke kan måles hos mennesker, ble gjennomsnittlig halveringstid for eliminasjon målt i CNS-vevet til cynomolgusaper og funnet å være 31 til 40 dager. Median plasmaclearance ble estimert til 8,32 liter/time (60,6 % CV) i studie 101 og 102 og var 5,73 liter/time (60 % CV) ved doser på 100 mg.

Linearitet/ikke-linearitet

I CSF økte farmakokinetikken til intratekalt administrert tofersen mindre enn doseproporsjonalt for doser i området 20 mg til 100 mg.

I plasma økte farmakokinetikken til intratekalt administrert tofersen mer enn doseproporsjonalt for doser i området 20 mg til 100 mg.

Immunogenisitet

Tilstedeværelse av antistoffer mot legemidlet (ADA) så ut til å redusere plasmaclearance med 28,0 %.

Egenskaper i spesielle pasientpopulasjoner

Eldre

Totalt 22 av de 166 pasientene som fikk tofersen i kliniske studier var i alderen 65 år eller eldre, inkludert 2 pasienter i alderen 75 år eller eldre. Samlet sett ble det ikke sett noen forskjeller i klinisk farmakokinetikk mellom disse pasientene, men datagrunnlaget er begrenset.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til tofersen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke undersøkt.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til tofersen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenese

Karsinogenitetsstudier med tofersen har ikke blitt utført.

Mutagenese

Tofersen viste ingen tegn til mutagenisitet basert på prekliniske studier av gentoksisitet (bakteriell mutagenisitet *in vitro* (Ames), kromosomaberrasjon *in vitro* og *in vivo*-mikronukleusanalyser hos mus).

Reproduksjonstoksisitet

Studier av reproduksjonstoksisitet ble gjennomført med subkutan administrering av tofersen hos mus og kanin. I en studie av fertilitet og embryoføtal utvikling hos mus, hadde hannmus i gruppen som fikk høy dose på 30 mg/kg (> 50 ganger human eksponering (AUC) etter 100 mg tofersen) minimal til lett degenerering av sædrør, dilatasjon av sædrør, retensjon av spermatider, apoptose av epitelceller, økt celledødsrate i testiklene og hypospermi i bittestiklene. Det var imidlertid ingen bivirkninger forbundet med tofersen på paring og fertilitet eller spermieparametere. Hos hunnmus var det ingen dødelighet eller tidlig fødsel forbundet med tofersen, og det var ingen effekter på paring eller fertilitet. Det ble ikke sett noen bivirkninger forbundet med tofersen på embryoføtal utvikling hos mus og kanin (ved eksponering over 40 ganger human eksponering ved maksimal anbefalt human dose (MRHD)). I en perinatal/postnatal reproduksjonsstudie hos mus var det ingen bivirkninger hos F0-hunndyr eller på vekst og utvikling hos F1-avkom ved den høyeste evaluerte dosen (30 mg/kg). Tofersen ble påvist i prøver av brystmelk fra mus hos alle dyr som hadde fått tofersen. Tofersen er ikke farmakologisk aktivt hos mus og kanin, noe som begrenser validiteten av disse studiene, da skadelige effekter forbundet med nedregulering av SOD1 ikke kan evalueres.

Mikroskopisk evaluering av reproduksjonsvev fra både hann- og hunndyr i 13-ukers og 39-ukers toksisitetstudier hos ikke-humane primater der tofersen er farmakologisk aktivt, avdekket ingen effekter på reproduksjonsvev.

Toksikologi

I en toksisitetstudie med gjentatt dosering (9 måneder) ble intratekal administrering av tofersen til voksne cynomolgusaper stort sett godt tolerert. Unntaket var en hunnape i høydosegruppen (35 mg, tilsvarende 350 mg per intratekale injeksjon hos mennesker) som hadde atferd beskrevet som muskelkramper, dorsalfleksjon av hode/nakke og en opistotonuslignende bakoverbøying av ryggen etter intratekal administrering. Elektroencefalogram (EEG) indikerte fravær av krampeanfall. Nivåene uten observerte bivirkninger (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) i studiene av kronisk toksisitet med gjentatt dosering var 150 mg/kg ved subkutan administrering hos mus og 12 mg ved intratekal administrering i 9 måneder hos den ikke-humane primaten. Ved å bruke den ikke-humane primaten som den mest følsomme arten, tilsvarer en dose på 12 mg en human ekvivalent dose (HED) på 120 mg (basert på skalering av CSF-volum fra ape til menneske). Sikkerhetsmarginen (1,2 ganger) for intratekale doser hos aper til intratekale doser hos mennesker er basert på tilsvarende HED der det er tatt hensyn til volumdifferansen i CSF (omtrent 10 ganger mellom mennesker og aper). Ingen toksisitetseffekter ble derfor sett ved dosenivåer tilsvarende 120 mg hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Dinatriumfosfat
Kaliumklorid
Kalsiumkloriddihydrat
Magnesiumkloridheksahydrat
Natriumklorid
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

42 måneder

Betingelser for midlertidig oppbevaring

Hetteglasset med Qalsody i originalesken kan oppbevares i opptil 14 dager ved romtemperatur (høyst 30 °C).

Uåpnede hetteglass med Qalsody kan tas ut av og settes tilbake i kjøleskap ved behov. Uåpnede hetteglass kan tas ut av originalesken i høyst 6 timer per dag ved romtemperatur i maksimalt 6 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For betingelser for midlertidig oppbevaring av uåpnede hetteglass med legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml hetteglass av klart type I-glass med en gummipropp av klorbutyl og en aluminiumforsegling med en flip-off-hette i plast.

Qalsody leveres i en pakning som inneholder 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Aseptisk teknikk skal brukes ved tilberedning og administrering av tofersen intratekalt.
Kun til engangsbruk.

Instruksjoner for klargjøring av hetteglass:

- Hetteglass som er oppbevart i kjøleskap skal oppnå romtemperatur (25 °C) før administrering, uten bruk av ekstern varmekilde.
- Hetteglasset skal ikke ristes.
- Qalsody inneholder ingen konserveringsmidler. Når den er trukket opp i sprøyten, skal oppløsningen administreres umiddelbart (innen 4 timer etter at den er tatt ut av kjøleskapet) ved romtemperatur, ellers skal den kastes.
- Oppløsningen skal undersøkes visuelt før den trekkes opp fra hetteglasset. Oppløsningen skal ikke inneholde synlige partikler. Kun klar og fargeløs til svakt gul oppløsning skal administreres. Hvis dette ikke er tilfelle, skal hetteglasset ikke brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1783/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. mai 2024

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt særlig og begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjennelse gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å ytterligere undersøke langtidseffekt og -sikkerhet av tofersen ved behandling av SOD1-ALS, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn de endelige resultatene fra den pågående langvarige forlengelsesstudien (studie 233AS102).	innen 30. september 2025

For å ytterligere undersøke om oppstart av behandling med tofersen hos presymptomatiske SOD1-ALS-pasienter kan forsinke og også forhindre at klinisk manifestert ALS (CMALS) oppstår, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn de endelige resultatene fra fase 3-studien med pasienter med klinisk presymptomatisk SOD1-ALS (studien ATLAS 233AS303).	innen 31. desember 2028
For å ytterligere karakterisere variantspesifikk overlevelse, vil innehaveren av markedsføringstillatelsen levere de endelige resultatene fra de deskriptive integrerte analysene av sykdomsvarighet (overlevelse) for SOD1-varianter hos pasienter som er behandlet med tofersen (studiene 101/102, sykdomsregistre) vs. pasienter som ikke er behandlet med tofersen (sykdomsregistre, historiske datasett/litteratur).	innen 30. juni 2027
For å ytterligere evaluere langtidssikkerhet av tofersen hos pasienter med SOD1-ALS, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultatene fra en registerbasert observasjonsstudie 233AS401 i henhold til godkjent protokoll.	Årlig (med årlig revurdering)
For å sikre tilstrekkelig overvåking av sikkerhet og effekt av tofersen ved behandling av pasienter med SOD1-ALS, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen levere årlige oppdateringer om all ny informasjon som gjelder sikkerhet og effekt av tofersen.	Årlig (med årlig revurdering)

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Qalsody 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning
tofersen

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert 15 ml hetteglass inneholder 100 mg tofersen (6,7 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dinatriumfosfat, kaliumklorid, kalsiumkloriddihydrat, magnesiumkloridheksahydrat, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intratekal bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1783/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Qalsody 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning
tofersen
intratekal bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg/15 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Qalsody 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning tofersen

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Qalsody er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis Qalsody
3. Hvordan Qalsody gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Qalsody oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Qalsody er og hva det brukes mot

Qalsody inneholder virkestoffet tofersen som tilhører en gruppe legemidler som kalles *antisense-oligonukleotider*.

Dette legemidlet brukes til voksne for å behandle en type *amyotrofisk lateral sklerose* (ALS) som er forårsaket av mutasjoner (endringer) i et gen som kalles SOD1.

ALS som skyldes mutasjoner i *SOD1*-genet er en sjelden type sykdom som rammer de motoriske nervecellene i hjernen og ryggmargen. Mutasjoner i *SOD1*-genet forårsaker en opphopning av en giftig form av SOD1-proteinet. Dette fører til ødeleggelse av motoriske nerveceller (nervecellene som er ansvarlig for å sende beskjeder til musklene), noe som fører til svekkelse og svinn av musklene, også musklene som brukes til å puste og svelge.

Qalsody virker ved å redusere opphopningen av SOD1-protein. Dette er med på å hindre ødeleggelsen av motoriske nerveceller og kan bremse tapet av muskelstyrke.

2. Hva du må vite før du gis Qalsody

Qalsody skal ikke gis

- dersom du er **allergisk overfor tofersen** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege eller sykepleier før du starter behandlingen dersom dette gjelder for deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Det er en risiko for at det kan oppstå bivirkninger etter at Qalsody er gitt ved spinalpunksjon (se avsnitt 3). Dette kan omfatte hodepine, ryggsmarter og infeksjon.

Det har vært noen få rapporter om pasienter som har utviklet betennelse i ryggmargen (*myelitt*) eller irritasjon eller skade på nerverøttene (*radikulitt*) etter å ha fått Qalsody. Du må vite om symptomene på dette mens du får dette legemidlet. Se *Alvorlige bivirkninger* i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Det har vært noen få rapporter om hevelse i synsnerven i øyet (*papilleødem*) og/eller en økning i trykket rundt hjernen (økt intrakranielt trykk) hos pasienter som har fått behandling med Qalsody. Se *Alvorlige bivirkninger* i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Prøver før behandling

Det kan hende du må ta en **urinprøve** (for å sjekke nyrene) og en **blodprøve** (for å sjekke at blodet lever seg som det skal) før du starter opp med behandlingen. Dette er fordi andre legemidler i samme gruppe som Qalsody kan påvirke nyrene og cellene i blodet som får blodet til å levre seg. Det kan være at disse prøvene ikke er nødvendige hver gang du får Qalsody.

Barn og ungdom

Dette legemidlet bør ikke gis til barn og ungdom under 18 år. Bruk av dette legemidlet hos pasienter under 18 år er ikke undersøkt.

Andre legemidler og Qalsody

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Det er ikke anbefalt å bruke Qalsody under graviditet eller hos kvinner som kan bli gravide og ikke bruker prevensjon.

Amming

Legen hjelper deg å bestemme om du skal fortsette å amme eller starte med behandling med Qalsody. Legen vil vurdere den mulige nytten du kan ha av behandling opp mot fordelene barnet ditt har ved at du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Ikke kjør bil eller bruk maskiner dersom du merker forandringer i synet etter at du har fått Qalsody.

Qalsody inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 52 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver dose på 15 ml. Dette tilsvarer 3 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Qalsody inneholder kalium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (39 mg) kalium per dose på 15 ml, dvs. det er så godt som "kaliumfritt".

3. Hvordan Qalsody gis

Den anbefalte dosen er 100 mg tofersen. De tre første dosene gis med 14 dagers mellomrom på dag 1, dag 15 og dag 29 i behandlingen. Qalsody gis deretter hver 28. dag.

Dette legemidlet gis som en intratekal (inn i væsken som omgir ryggmargen) injeksjon i nedre del av ryggen ved spinalpunksjon. Dette gjøres ved å føre inn en kanyle i rommet rundt ryggmargen. Dette gjøres av en lege med erfaring i spinalpunksjoner.

Hvor lenge skal Qalsody brukes

Legen vil diskutere med deg hvor lenge du skal bruke Qalsody. Ikke avbryt behandlingen med Qalsody uten å snakke med legen.

Dersom du går glipp av en injeksjon med Qalsody

Dersom du går glipp av en dose med Qalsody, snakk med legen slik at den kan gis så snart som mulig.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger forbundet med spinalpunksjon kan oppstå mens Qalsody blir gitt eller etterpå. Disse bivirkningene kan være hodepine, ryggsmarter og infeksjon.

Alvorlige bivirkninger

De alvorligste bivirkningene som er sett hos pasienter som får Qalsody er betennelse i ryggmargen (*myelitt*) eller irritasjon og skade på nerverøttene (*radikulitt*). Vanlige symptomer kan være:

- svakhet
- nummenhet
- unormal sansing (prikking og stikking)
- smerter.

Hevelse i nerven som forbinder øynene med hjernen (*papilleødem*) og økt trykk rundt hjernen (økt intrakranielt trykk) har også blitt rapportert. Papilleødem kan skyldes økt intrakranielt trykk. Vanlige symptomer kan være:

- tåkesyn
- dobbeltsyn
- synstap
- hodepine.

Betennelse i hinnen rundt hjernen og ryggmargen (*aseptisk eller kjemisk meningitt*) har blitt rapportert. Dette skyldes ikke en infeksjon. Vanlige symptomer kan være:

- hodepine
- feber
- stiv nakke
- kvalme
- oppkast.

Si fra til legen umiddelbart dersom du får noen av bivirkningene som er nevnt ovenfor.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (*forekommer hos flere enn 1 av 10 personer*)

- smerter (ryggsmarter, smerter i armer eller bein)
- trøtthetsfølelse
- muskel- og leddsmarter
- feber
- økning i proteiner og/eller antall hvite blodceller i væsken som ligger rundt hjernen og ryggmargen.

Vanlige (*forekommer hos opptil 1 av 10 personer*)

- stive muskler
- nervesmerter, inkludert sviende, stikkende, prikkende og kriblende følelse.

Si fra til legen dersom du får noen av disse symptomene eller nye symptomer som bekymrer deg.

Melding av bivirkninger

Kontakt **lege, apotek** eller **sykepleier** dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Qalsody oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler i oppløsningen eller dersom væsken i hetteglasset ikke er klar og fargeløs.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Hetteglasset med Qalsody i originalesken kan oppbevares i opptil 14 dager ved romtemperatur (høyst 30 °C).

Uåpnede hetteglass med Qalsody kan tas ut av og settes tilbake i kjøleskap ved behov. Uåpnede hetteglass kan tas ut av originalesken i høyst 6 timer per dag ved romtemperatur i maksimalt 6 dager.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Qalsody

- Virkestoffet er tofersen
- Hvert 15 ml hetteglass inneholder 100 mg tofersen.
- Hver ml inneholder 6,7 mg tofersen.
- Andre innholdsstoffer er dinatriumfosfat, kaliumklorid, kalsiumkloriddihydrat, magnesiumkloridheksahydrat, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Qalsody ser ut og innholdet i pakningen

Qalsody er en klar, fargeløs til svakt gul injeksjonsvæske, oppløsning.
Hver eske med Qalsody inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Tel: +420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S

Tlf: + 45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH

Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ

Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA

Τηλ: + 30 210 8771500

España

Biogen Spain, S.L.

Tel: + 34 91 310 7110

France

Biogen France SAS

Tél: + 33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: + 385 (0) 1 775 73 22

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: + 353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf

Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 02 5849901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd

Τηλ: + 357 22765715

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 68 688 158

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA

Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

Tel.: +36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd.

Tel: + 356 21337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.

Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS

Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH

Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 351 51 00

PortugalBiogen 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

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjelden. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.