

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Qalsody 100 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka o pojemności 15 ml zawiera 100 mg tofersenu.
Każdy ml zawiera 6,7 mg tofersenu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka o pojemności 15 ml zawiera 52 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH od 6,7 do 7,7.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Qalsody jest wskazany w leczeniu osób dorosłych ze stwardnieniem zanikowym bocznym (ang. *amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) związanym z mutacją w genie dysmutazy ponadtlenkowej 1 (ang. *superoxide dismutase 1*, *SOD1*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie tofersenem powinien rozpoczynać wyłącznie lekarz mający doświadczenie w leczeniu ALS.

Produkt leczniczy Qalsody powinien być podawany przez personel medyczny mający doświadczenie w wykonywaniu nakłuć lędźwiowych lub pod jego kierownictwem.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 100 mg tofersenu na podanie.

Leczenie tofersenem należy rozpocząć od 3 dawek nasycających podawanych w odstępach 14-dniowych.

Następnie należy podawać dawkę podtrzymującą raz na 28 dni.

Pominięcie lub opóźnienie dawki

W razie opóźnienia lub pominięcia drugiej dawki nasycającej, tofersen należy podać możliwie jak najszybciej, a trzecią dawkę nasycającą należy podać 14 dni później.

W razie opóźnienia lub pominięcia trzeciej dawki nasycającej, tofersen należy podać możliwie jak najszybciej, a pierwszą dawkę podtrzymującą należy podać 28 dni później.

W razie opóźnienia lub pominięcia dawki podtrzymującej, tofersen należy podać możliwie jak najszybciej. Kolejne dawki podtrzymujące należy podawać co 28 dni, licząc od ostatniej podanej dawki.

Czas trwania leczenia

Należy regularnie oceniać potrzebę kontynuacji leczenia i rozważać ją indywidualnie, w zależności od obrazu klinicznego pacjenta i odpowiedzi na leczenie.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Doświadczenie dotyczące stosowania tofersenu u osób w podeszłym wieku jest ograniczone. Na podstawie dostępnych danych klinicznych oczekuje się jednak, że skuteczność stosowania i bezpieczeństwo tofersenu będą podobne, jak w innych badanych grupach wiekowych. Nie ma dowodów na konieczność uwzględniania podczas podawania tofersenu specjalnego dawkowania w zależności od wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Tofersenu nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Tofersenu nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Qalsody u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Qalsody jest przeznaczony do stosowania dooponowego przez nakłucie lędźwiowe.

- Zaleca się zapewnienie dostępu dooponowego przed zdjęciem plastikowej nasadki z fiolki i pobraniem dawki tofersenu.
- Bezpośrednio przed podaniem produktu leczniczego należy zdjąć plastikową nasadkę z fiolki a do strzykawki przymocować igłę do znieczulenia innego niż podpajęczynówkowe w celu pobrania tofersenu z fiolki. Igłę strzykawki wprowadza się do fiolki przez środek kapsla, aby pobrać wymaganą dawkę 15 ml (co odpowiada 100 mg).
 - Produktu leczniczego Qalsody nie wolno rozcieńczać.
 - Nie są wymagane filtry zewnętrzne, w tym filtry antybakteryjne ani filtry cząstek stałych.
- Przed podaniem tofersenu zaleca się pobranie około 10 ml płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) z użyciem igły do nakłucia lędźwiowego.
- Tofersen podaje się w postaci bolusa dooponowego przy użyciu igły do nakłucia lędźwiowego w czasie od 1 do 3 minut.

Instrukcja przygotowania do zabiegu:

- Jeśli stan kliniczny pacjenta na to wskazuje, można rozważyć zastosowanie sedacji.
- Jeśli stan kliniczny pacjenta na to wskazuje, można rozważyć dooponowe podawanie tofersenu pod kontrolą obrazowania.

- Przed zdjęciem nasadki fiolki z aluminiowego kapsła należy potwierdzić, że pacjent jest gotowy do zabiegu. Nieotwartą fiolkę można ponownie włożyć do lodówki; całkowity dozwolony czas, patrz punkt 6.4.
- Pacjentów należy ocenić przed i po nakłuciu lędźwiowym pod kątem obecności potencjalnych stanów związanych z punkcją lędźwiową, aby uniknąć poważnych powikłań po zabiegu.

Po wstrzyknięciu zaleca się standardową opiekę stosowaną po nakłuciu lędźwiowym.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nakłucie lędźwiowe

Istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po zabiegu nakłucia lędźwiowego (np. ból głowy, ból pleców, zespół popunkcyjny, zakażenie).

Zapalenie rdzenia kręgowego i (lub) zapalenie korzeni nerwowych

U pacjentów leczonych tofersenem zgłaszano ciężkie przypadki zapalenia rdzenia kręgowego i zapalenia korzeni nerwowych. W razie wystąpienia objawów odpowiadających tym działaniom niepożądanym należy przeprowadzić diagnostykę i wdrożyć leczenie zgodnie ze standardami postępowania.

Podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe i (lub) tarcza zastoinowa (obrzęk tarczy nerwu wzrokowego)

U pacjentów leczonych tofersenem zgłaszano ciężkie przypadki podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego i (lub) tarczy zastoinowej. W razie wystąpienia objawów odpowiadających tym działaniom niepożądanym należy przeprowadzić diagnostykę i wdrożyć leczenie zgodnie ze standardami postępowania.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia

Po podskórnym lub dożylnym podaniu antysensownych oligonukleotydów obserwowano małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia, w tym ostrą ciężką małopłytkowość. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, przed podaniem tofersenu zaleca się wykonanie laboratoryjnych badań płytek krwi i krzepnięcia.

Nefrotoksyczność

Po podskórnym i dożylnym podaniu antysensownych oligonukleotydów obserwowano toksyczne działanie na nerki. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, zaleca się badanie białka w moczu (najlepiej z użyciem pierwszej porannej próbki moczu). W razie utrzymującego się podwyższonego stężenia białka w moczu należy rozważyć przeprowadzenie dalszych badań.

Substancje pomocnicze

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 52 mg sodu na 15 ml, co odpowiada 3% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Potas

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu w każdej dawce 15 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie oceniono jednoczesnego podawania innych dooponowych produktów leczniczych z tofersenem i nie jest znane bezpieczeństwo stosowania tych połączeń.

Tofersen nie jest induktorem ani inhibitorem metabolizmu oksydacyjnego, w którym pośredniczy CYP450; dlatego nie powinien zakłócać działania innych produktów leczniczych, które wchodzą w interakcje z tymi szlakami metabolicznymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tofersenu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach, u których tofersen nie jest farmakologicznie czynny, nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania tofersenu w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących stosowania tofersenu podczas karmienia piersią u ludzi. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych dotyczących zwierząt wykazano przenikanie tofersenu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt/dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać podawanie tofersenu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących potencjalnego wpływu na płodność u ludzi. W badaniach toksyczności u zwierząt tofersen wydawał się nie mieć szkodliwego wpływu na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tofersen wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów, u których po zastosowaniu tofersenu wystąpią zaburzenia widzenia, należy ostrzec, aby unikali prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie działania niepożądane u pacjentów leczonych tofersenem obejmowały zapalenie rdzenia kręgowego (2,7%), podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe i (lub) tarczę zastoinową (2,7%), zapalenie korzeni nerwowych (1,4%) i aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (1,4%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów leczonych tofersenem były ból (66%), ból stawów (34%), zmęczenie (28,6%), zwiększenie liczby białych krwinek w PMR (26,5%), zwiększenie stężenia białka w PMR (26,5%), ból mięśni (19%) i gorączka (18,4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane u uczestników leczonych produktem leczniczym Qalsody w badaniu 101 i badaniu 102

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	Zwiększenie liczby białych krwinek w PMR*	Bardzo często
	Zwiększenie stężenia białka w PMR	Bardzo często
	Tarcza zastoinowa†	Często
	Neuralgia	Często
	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ††	Często
	Zapalenie korzeni nerwowych†	Często
	Zapalenie rdzenia kręgowego§	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Bardzo często
	Ból mięśni	Bardzo często
	Sztywność mięśniowo-szkieletowa	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból‡‡	Bardzo często
	Zmęczenie	Bardzo często
	Gorączka	Bardzo często

* Zwiększenie liczby białych krwinek w PMR obejmuje terminy preferowane, takie jak zwiększenie liczby białych krwinek w PMR i pleocytoza.

† Zapalenie korzeni nerwowych obejmuje terminy preferowane, takie jak radikulopatia i radikulopatia lędźwiowa.

‡ Tarcza zastoinowa obejmuje terminy preferowane, takie jak tarcza zastoinowa i podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe. Patrz omówienie w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”.

§ Zapalenie rdzenia kręgowego obejmuje terminy preferowane, takie jak zapalenie rdzenia kręgowego, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego i neuosarkoidoza. Patrz omówienie w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”.

†† Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych obejmuje terminy preferowane, takie jak chemiczne zapalenie opon mózgowych i aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Patrz omówienie w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”.

‡‡ Ból obejmuje terminy preferowane, takie jak ból, ból pleców i ból kończyn.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nakłucie lędźwiowe

Zaobserwowano działania niepożądane po podaniu tofersenu w zabiegu nakłucia lędźwiowego. Działania niepożądane często związane z nakłuciem lędźwiowym obejmują ból głowy, ból pleców, zespół popunkcyjny, zakażenie. Częstość występowania i nasilenie tych zdarzeń były zgodne z przewidywanymi zdarzeniami związanymi z nakłuciem lędźwiowym.

Zapalenie rdzenia kręgowego i (lub) zapalenie korzeni nerwowych

W badaniach klinicznych 4 uczestników otrzymujących tofersen w dawce 100 mg zgłosiło ciężkie działania niepożądane w postaci zapalenia rdzenia kręgowego (2,7%). Liczba dawek tofersenu otrzymanych przed wystąpieniem zapalenia rdzenia kręgowego wahała się od 5 do 15 dawek.

U 2 uczestników wystąpiły objawy, a 2 inni pozostali bezobjawowi. U wszystkich 4 uczestników stwierdzono nieprawidłowe wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) związane

ze zdarzeniem. Dwóch uczestników przerwało leczenie i zdarzenie ustąpiło. U pozostałych 2 uczestników zdarzenie to nie doprowadziło do przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Dwóch uczestników otrzymujących tofersen w dawce 100 mg zgłosiło ciężkie działania niepożądane w postaci zapalenia korzeni nerwowych (1,4%). Liczba dawek tofersenu otrzymanych przed wystąpieniem zapalenia korzeni nerwowych wahała się od 1 do 24 dawek. W obu przypadkach wystąpiły objawy. U jednego uczestnika wyniki badania MRI były nieprawidłowe w związku ze zdarzeniem, a u drugiego wynik badania MRI był prawidłowy. Żaden z uczestników nie przerwał leczenia i działania ustąpiły, z następstwami u jednego uczestnika i bez następstw u drugiego (patrz punkt 4.4).

Podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe i (lub) tarcza zastoinowa

Czterech uczestników otrzymujących tofersen w dawce 100 mg zgłosiło ciężkie działania niepożądane związane z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym i (lub) tarczą zastoinową (2,7%). Liczba dawek tofersenu otrzymanych przed wystąpieniem podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego i (lub) tarczy zastoinowej wahała się od 7 do 18 dawek. We wszystkich 4 przypadkach podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego i (lub) tarczy zastoinowej wystąpiły objawy. Czterech uczestników miało wykonane badanie MRI, które nie wykazało żadnych wyników związanych ze zdarzeniem. Jedno działanie ostatecznie doprowadziło do trwałego odstawienia tofersenu, a drugie do przerwania leczenia tofersenem. Wszystkie działania można było opanować, stosując standardowe postępowanie medyczne (patrz punkt 4.4).

Aseptyczne lub chemiczne zapalenie opon mózgowych

Dwóch uczestników otrzymujących tofersen w dawce 100 mg zgłosiło ciężkie działania niepożądane w postaci aseptycznego lub chemicznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (1,4%). Liczba dawek tofersenu otrzymanych przed wystąpieniem aseptycznego lub chemicznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wahała się od 5 do 7 dawek. W obu przypadkach aseptycznego lub chemicznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wystąpiły objawy. U jednego uczestnika wykonano badanie MRI, które nie wykazało żadnych zmian związanych ze zdarzeniem. Jeden uczestnik przerwał leczenie tofersenem, a drugi nie przerwał leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zgłoszono przypadków przedawkowania tofersenu.

W razie przedawkowania należy zapewnić pomoc medyczną obejmującą konsultację z fachowym personelem medycznym i ścisłą obserwację stanu klinicznego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakokinetyczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na układ nerwowy, kod ATC: **N07XX22**

SOD1-ALS jest zaburzeniem dziedziczonym autosomalnie dominująco, występującym u około 2% populacji z ALS. Mutacje w genie *SOD1* prowadzą do nagromadzenia toksycznej formy białka SOD1. Zidentyfikowano ponad 200 unikalnych mutacji genu *SOD1* związanych z ALS, w przypadku których mediana czasu trwania choroby wynosi około 2,3 lata.

Mechanizm działania

Ludzki gen *SOD1* koduje kluczowy enzym dimeryczny — dysmutazę ponadtlenkową miedzi/cynku (Cu/ZnSOD lub SOD1), katalizującą przekształcenie nadtlenu (O_2^-) w tlen (O_2) i nadtlenek wodoru (H_2O_2). U pacjentów z *SOD1*-ALS mutacje w genie *SOD1* prowadzą do akumulacji toksycznej postaci białka SOD1, w wyniku czego następuje uszkodzenie aksonów i neurodegeneracja.

Tofersen jest antysensownym oligonukleotydem (ASO), który jest komplementarny do części nieulegającego translacji regionu 3' (3'UTR) mRNA ludzkiego genu *SOD1* i wiąże się z mRNA przez parowanie zasad zgodnie z modelem Watsona-Cricka (hybrydyzacja). Hybrydyzacja tofersenu z pokrewnym mRNA skutkuje degradacją mRNA genu *SOD1* za pośrednictwem rybonukleazy-H (RNase-H), co zmniejsza ilość syntezowanego białka SOD1.

Działanie farmakodynamiczne

Stężenie białka całkowitego SOD1 w PMR

Stężenie całkowitego białka SOD1 w PMR mierzono w części C badania 101 (VALOR) i w badaniu 102 jako pośrednią miarę wiązania leku z jego punktem uchwytu (z ang. *target engagement*).

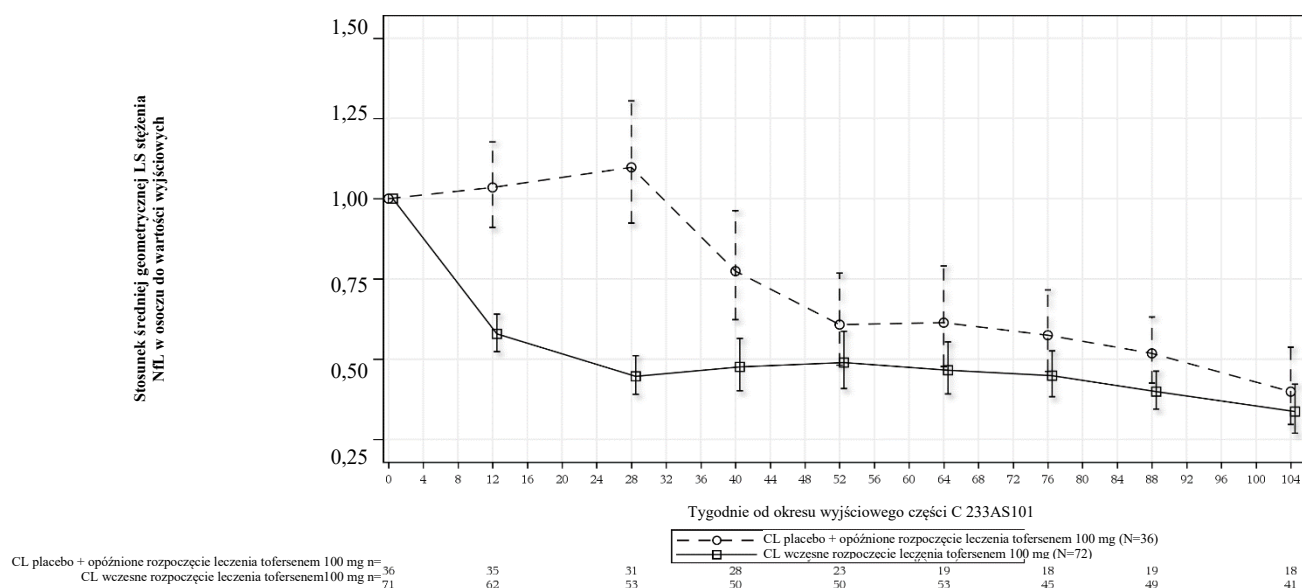
W 28. tygodniu w części C badania 101 obserwowano zmniejszenie stężenia całkowitego białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym o 35% (stosunek średniej geometrycznej do wartości wyjściowych) w grupie leczonej tofersenem wobec zmniejszenia o 2% w stosunku do wartości wyjściowych u uczestników otrzymujących placebo w populacji ITT (różnica w stosunkach średnich geometrycznych dla tofersenu wobec placebo: 34% (95% CI: 23%, 43%). Stężenie całkowitego białka SOD1 w PMR malało do około 56. dnia, po czym zmniejszenie to utrzymało się w czasie.

Biomarker – łańcuch lekki neurofilamentu (ang. neurofilament light chain, NfL) w osoczu

Łańcuch lekki neurofilamentu (NfL) w osoczu mierzono w części C badania 101 (VALOR) i w badaniu 102 jako marker uszkodzenia aksonów i neurodegeneracji.

W 28. tygodniu w części C badania 101 średnie stężenie NfL w osoczu zmniejszyło się o 55% (stosunek średniej geometrycznej do wartości wyjściowych) w grupie leczonej tofersenem (ITT) w porównaniu do 12% wzrostu w stosunku do wartości wyjściowych u uczestników otrzymujących placebo (różnica w stosunkach średniej geometrycznej dla tofersenu wobec placebo: 60% (95% CI: 51%, 67%). Poziom NfL w osoczu spadał do około 113. dnia, po czym zmniejszenie to utrzymało się w czasie. Zmniejszone stężenia NfL w PMR były spójne z tymi obserwowanymi w osoczu.

Rycina 1. Badanie 101, część C: Stosunek średniej geometrycznej skorygowanej wartości NfL w osoczu do wartości wyjściowych według tygodnia badania dla populacji ITT



Skróty: NfL = łańcuch lekki neurofilamentu (ang. *neurofilament light chain*); ANCOVA = analiza kowariancji (ang. *analysis of covariance*); MI = wielokrotna imputacja (ang. *multiple imputation*); LS = metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*).

Uwaga 1: Wartość wyjściową definiuje się jako wartość z dnia 1. przed podaniem leku w badaniu klinicznym. Jeśli brakuje wartości z dnia 1., za wartość wyjściową przyjmuje się wartość dostępną (w tym z wizyty przesiewowej) najbliższej pierwszej dawki i przed jej podaniem.

Uwaga 2: Dla celów obliczeń wartości poniżej granicy oznaczalności (ang. *below limit of quantitation*, BLQ) są ustawione na połowę dolnej granicy oznaczalności (ang. *lower limit of quantitation*, LLOQ, 4,9 pg/ml). W przypadku brakujących danych stosuje się imputację wielokrotną.

Uwaga 3: Analiza ITT opiera się na modelu ANCOVA z danymi przekształconymi w logarytm naturalny. Model zawiera współzmienną dla odpowiedniej wartości wyjściowej, tj. wartości logarytmicznej, wyjściowego czasu trwania choroby od początku objawów oraz stosowania ryluzolu lub edarawonu.

Uwaga 4: Tabela poniżej przedstawia liczbę uczestników, u których nie stwierdzono braku danych przy każdej wizycie.

Elektrofizjologia serca

Pomiary EKG i wartości w grupie otrzymującej tofersen w dawce 100 mg (n = 41) były podobne jak w grupie placebo (n = 34) w części C badania 101. Częstość występowania nieprawidłowości w badaniu EKG była większa w grupie otrzymującej tofersen w porównaniu z grupą placebo; w grupie otrzymującej tofersen wystąpił maksymalny wzrost w stosunku do wartości wyjściowej według wzoru Fridericii (QTcF) >30 do 60 ms u 8 uczestników (11,3%) w porównaniu z 2 uczestnikami (5,6%) w grupie placebo. Kliniczne znaczenie tej rozbieżności nie jest znane. U żadnego z uczestników z grupy otrzymującej tofersen ani placebo nie wystąpiło wydłużenie QTcF >60 ms w porównaniu z wartością wyjściową i u żadnego z uczestników nie wystąpił po rozpoczęciu badania maksymalny wzrost QTcF >480 ms.

Immunogenność

Bardzo często wykrywano przeciwciała przeciwlkowe (ang. *anti-drug antibodies*, ADA). Nie stwierdzono dowodów na wpływ ADA na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania. Dane są jednak nadal ograniczone.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność tofersenu oceniano w trwającym 28 tygodni randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo (badanie 101, część C) z udziałem uczestników w wieku od 23 do 78 lat z osłabieniem związanym z ALS i mutacją *SOD1* potwierdzoną przez laboratorium centralne. Stu ośmiu (108) uczestników przydzielono losowo w stosunku 2:1 do

grupy otrzymującej tofersen w dawce 100 mg lub do grupy placebo przez 24 tygodnie (3 dawki nasycające, a następnie 5 dawek podtrzymujących). Zidentyfikowano czterdzieści dwie (42) unikatowe mutacje w genie *SOD1*, z których najczęstszymi były p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) i p.His47Arg (n = 5). Jednoczesne stosowanie ryluzolu i (lub) edarawonu było dozwolone w przypadku uczestników, którzy przyjmowali stałą dawkę przez, odpowiednio, co najmniej 30 lub 60 dni przed rozpoczęciem badania.

Wyjściowa charakterystyka choroby w całej populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT) była zasadniczo podobna u uczestników leczonych tofersenem (n = 72) i u uczestników otrzymujących placebo (n = 36), z łącznym wyjściowym wynikiem w skorygowanej skali oceny czynnościowej w stwardnieniu zanikowym bocznym (ALSFRS-R) wynoszącym 36,9 (SD: 5,9) w grupie przyjmującej tofersen i 37,3 (SD: 5,81) w grupie przyjmującej placebo. W grupie otrzymującej tofersen mediana czasu od wystąpienia pierwszych objawów była krótsza (11,4 miesiąca; zakres od 1,7 do 145,7) niż w grupie otrzymującej placebo (14,6 miesiąca; zakres od 2,4 do 103,2), a mediana poziomu NfL w osoczu w punkcie wyjściowym była wyższa (78,5 pg/ml; zakres od 5 do 329) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (64,6 pg/ml; zakres od 8 do 370).

Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była zmiana w skali ALSFRS-R w stosunku do wartości wyjściowej w 28. tygodniu. Wyniki liczbowo przedstawiały się na korzyść tofersenu, ale nie były znamienne statystycznie (populacja ITT: średnia różnica skorygowana tofersen-placebo [95% CI]: 1,4 [-1,3, 4,1]). Liczbowo większe różnice zaobserwowano pomiędzy tofersenem i placebo w ciągu 28 tygodni u pacjentów z wyjściowymi wartościami NfL powyżej mediany [średnia różnica (95% CI) 3,9, (-1,0;8,9)] w porównaniu z pacjentami z wyjściowymi wartościami NfL poniżej mediany [0,6, (-1,3,4,2)]. Drugorzędowe punkty końcowe również nie osiągnęły istotności statystycznej.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań tofersenu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę pojedynczej i wielokrotnej dawki tofersenu podawanego we wstrzyknięciu dooponowym scharakteryzowano w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym dorosłych uczestników z ALS z mutacją w genie *SOD1* oraz w tkance pobranej podczas sekcji ze zwłok zmarłych uczestników badania klinicznego (n = 3).

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym wystąpiło po trzeciej dawce, która była ostatnią dawką okresu nasycania. Przy comiesięcznym dawkowaniu po fazie nasycania akumulacja była niewielka lub żadna; współczynnik akumulacji wydaje się być poniżej dwukrotnego. Tofersen jest szybko transportowany z płynu mózgowo-rdzeniowego do krążenia ogólnoustrojowego, a mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosi od 2 do 6 godzin po podaniu dooponowym. Po comiesięcznym podawaniu dawki podtrzymującej nie stwierdzono kumulacji w pomiarach ekspozycji w osoczu (C_{max} i AUC).

Dystrybucja

Tofersen podawany dooponowo był szeroko dystrybuowany w OUN, osiągając stężenia terapeutyczne w docelowych tkankach rdzenia kręgowego. Mediana AUC w osoczu po dawce 100 mg (dane z części C badania 101) wynosiła po pierwszej dawce 13973,1 ng/ml*h; mediana maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) wynosiła 824,3 ng/ml i wystąpiła między 4 a 6 godziną po podaniu dawki. W badaniach 101 i 102 medianę objętości dystrybucji w osoczu oszacowano na 50,9 l (119% CV); w grupie dawki 100 mg wynosiła 40,67 (130% CV). Analiza farmakokinetyczna (PK) wykazuje, że tofersen podany dooponowo jest szeroko dystrybuowany do tkanek ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i szybko transportowany z płynu mózgowo-rdzeniowego do krążenia ogólnoustrojowego.

Wiązanie z białkami osocza

Tofersen silnie wiąże się z białkami osocza ludzkiego ($\geq 98\%$) w klinicznie istotnych lub większych stężeniach w osoczu (0,1 i 3 $\mu\text{g/ml}$), co ogranicza przesączanie kłębuszkowe i zmniejsza wydalanie substancji czynnej z moczem. Prawdopodobieństwo interakcji międzylekowych z powodu współzawodnictwa o wiązanie z białkami osocza jest bardzo małe.

Metabolizm

Tofersen jest metabolizowany poprzez hydrolizę, w której pośredniczy egzonukleaza (3' i 5') i nie jest substratem, inhibitorem ani induktorem enzymów CYP450.

Eliminacja

Oczekuje się, że główną drogą eliminacji będzie wydalanie z moczem tofersenu w postaci niezmienionej oraz jego metabolitów. Chociaż u ludzi nie można zmierzyć okresu półtrwania w tkankach OUN, średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji zmierzono w tkankach OUN małp cynomolgus i stwierdzono, że wynosi on od 31 do 40 dni. W badaniach 101 i 102 medianę klirensu osoczkowego oszacowano na 8,32 l/h (60,6% CV); dla dawki 100 mg wynosiła 5,73 l/h (60% CV).

Liniowość/nieliniowość

W płynie mózgowo-rdzeniowym farmakokinetyka tofersenu podawanego dooponowo w dawkach od 20 mg do 100 mg zwiększa się w mniejszym stopniu niż proporcjonalnie do dawki.

W osoczu farmakokinetyka tofersenu podawanego dooponowo w dawkach od 20 mg do 100 mg zwiększa się w większym stopniu niż proporcjonalnie do dawki.

Immunogenność

Obecność przeciwciał przeciwekowych (ADA) wydaje się zmniejszać klirens osoczowy o 28,0%.

Charakterystyka w szczególnych populacjach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Spośród 166 pacjentów, którzy otrzymywali tofersen w badaniach klinicznych, łącznie 22 pacjentów było w wieku 65 lat i starszych, w tym 2 pacjentów w wieku 75 lat i starszych. Nie obserwowano ogólnych różnic w klinicznej farmakokinetyce między tymi pacjentami, ale dane są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano farmakokinetyki tofersenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki tofersenu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości tofersenu.

Mutagenność

Tofersen nie wykazywał mutagenności w nieklinicznych badaniach genotoksyczności (mutagenność bakterii *in vitro* metodą Ames, aberracja chromosomowa *in vitro* i testy mikrojądrowe *in vivo* u myszy).

Toksyczny wpływ na rozród

Przeprowadzono badania toksykologiczne dotyczące wpływu na rozród, stosując podskórne podanie tofersenu myszom i królikom. W badaniu płodności oraz rozwoju zarodka i płodu u myszy, u samców myszy w grupie otrzymującej dużą dawkę 30 mg/kg (>50-krotność ekspozycji u ludzi [AUC] po podaniu 100 mg tofersenu) występowało minimalne do łagodnego zwyrodnienie kanalików nasiennych, rozszerzenie kanalików nasiennych, zatrzymanie plemników, apoptoza komórek nabłonka, zwiększona ilość szczątków komórkowych w jądrach i hipospermia w najądrzach. Nie stwierdzono działań niepożądanych związanych z tofersenem na kojarzenie, płodność lub parametry nasienia. U samic myszy nie stwierdzono śmiertelności ani przedwczesnego porodu związanego z tofersenem ani też wpływu na kojarzenie lub płodność. Nie zaobserwowano związanego z tofersenem niepożądanego działania na rozwój zarodka i płodu u myszy ani u królików (przy ekspozycji przekraczającej 40-krotność ekspozycji u ludzi po maksymalnej dawce zalecanej u ludzi [ang. *maximum recommended human dose*, MRHD]). W badaniu rozrodczości okołoporodowej/pourodzeniowej na myszach nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na samice pokolenia F0 ani na wzrost i rozwój młodych pokolenia F1 po najwyższej badanej dawce (30 mg/kg). Tofersen wykryto w próbkach mleka myszy pochodzących od wszystkich zwierząt, którym podawano tofersen. Tofersen nie jest farmakologicznie czynny u myszy ani u królików, co ogranicza ważność tych badań, ponieważ nie można w nich ocenić szkodliwego działania związanego z obniżeniem ekspresji genu *SOD1*.

Mikroskopowa ocena tkanek rozrodczych samców i samic w 13-tygodniowym i 39-tygodniowym badaniu toksykologicznym u gatunków naczelnych innych niż człowiek (ang. *non human primates*, NHP), u których tofersen jest farmakologicznie czynny, nie wykazała wpływu na tkanki rozrodcze.

Toksykologia

W badaniu toksykologicznym po podaniu wielokrotnym (9 miesięcy) dooportunowe podawanie tofersenu dorosłym małpom cynomolgus było ogólnie dobrze tolerowane. Wyjątkiem była samica w grupie otrzymującej dużą dawkę (35 mg, co odpowiada 350 mg na wstrzyknięcie dooportunowe u ludzi), u której zachowanie po podaniu dooportunowym opisywano jako skurcze mięśni, zgięcie grzbietowe głowy/szyi i postawę przypominającą *opisthotonus* z wygiętymi plecami. W elektroencefalogramie (EEG) nie obserwowano napadów drgawkowych. Poziomy, dla których nie obserwowano działań niepożądanych (ang. *no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) w badaniach toksykologii po podaniu wielokrotnym wynosiły 150 mg/kg po podaniu podskórnym myszom i 12 mg po podaniu dooportunowym u 9-miesięcznych naczelnych innych niż człowiek. Przyjmując naczelne inne niż człowiek, jako najbardziej wrażliwe gatunki, dawka 12 mg odpowiadałaby dawce 120 mg u ludzi (ang. *human equivalent dose*, HED) (w oparciu o skalowanie objętości płynu mózgowo-rdzeniowego u małpy i u człowieka). Margines bezpieczeństwa (1,2-krotny) dla dawek dooportunowych u małp w stosunku do dawek dooportunowych u ludzi opiera się na przeliczeniu HED z uwzględnieniem różnicy objętości płynu mózgowo-rdzeniowego (w przybliżeniu 10-krotność między ludźmi a małpami). W związku z tym nie obserwowano wpływu toksycznego przy poziomach dawek odpowiadających 120 mg u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan
Potasu chlorek
Wapnia chlorek dwuwodny
Magnezu chlorek sześciowodny
Sodu chlorek
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

42 miesiące

Warunki tymczasowego przechowywania

Fiolkę z produktem leczniczym Qalsody w oryginalnym opakowaniu można przechowywać do 14 dni w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C).

W razie potrzeby nieotwarte fiolki produktu leczniczego Qalsody można po wyjęciu ponownie włożyć do lodówki. Nieotwarte fiolki można wyjąć z oryginalnego opakowania na czas nie dłuższy niż 6 godzin dziennie w temperaturze pokojowej przez maksymalnie 6 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki tymczasowego przechowywania nieotwartych fiolek z produktem leczniczym, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 20 ml z przezroczystego szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym kapsłem ze zrywaną plastikową nasadką.

Produkt leczniczy Qalsody jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podczas przygotowywania i dooponowego podawania tofersenu należy stosować technikę aseptyczną. Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Instrukcja przygotowania fiolki:

- Przed podaniem produktu leczniczego schłodzoną fiolkę należy ogrzać do temperatury pokojowej (25°C), nie stosując zewnętrznego źródła ciepła.
- Fiolki nie należy wstrząsać.

- Produkt leczniczy Qalsody nie zawiera konserwantów. Po pobraniu do strzykawki roztwór należy podać natychmiast (w ciągu 4 godzin od wyjęcia z lodówki) w temperaturze pokojowej; w przeciwnym razie należy go wyrzucić.
- Roztwór należy obejrzeć przed pobraniem go z fiolki. Roztwór nie powinien zawierać widocznych cząstek. Należy podawać wyłącznie klarowny roztwór i bezbarwny do lekko żółtego. W przeciwnym wypadku zawartości fiolki nie należy używać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1783/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 maja 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY/WYTWÓRCY
ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST
UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W
WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY/WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego/wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania, zawierający środki określone w odrębnych przepisach (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu dalszego zbadania długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa tofersenu w leczeniu <i>SOD1</i> -ALS, podmiot odpowiedzialny przedstawi ostateczne wyniki trwającego długoterminowego badania kontynuacyjnego (Badanie 233AS102).	do 30 września 2025 r.
W celu dalszego zbadania, czy rozpoczęcie podawania tofersenu u pacjentów z przedobjawowym <i>SOD1</i> -ALS może opóźnić lub nawet zapobiec pojawieniu się klinicznie manifestującego się ALS (CMALS), podmiot odpowiedzialny przedstawi ostateczne wyniki badania III fazy u osób z klinicznie przedobjawowym <i>SOD1</i> -ALS (Badanie ATLAS 233AS303).	do 31 grudnia 2028 r.
W celu dalszego scharakteryzowania przeżycia specyficznego dla wariantu, podmiot odpowiedzialny przedstawi ostateczne wyniki opisowych zintegrowanych analiz czasu trwania choroby (przeżycia) według typu wariantu <i>SOD1</i> u pacjentów leczonych tofersenem (Badania 101/102; rejestry chorób) w porównaniu z pacjentami nieleczonymi tofersenem (rejestry chorób, zbiory danych historii naturalnej/literatura).	Do 30 czerwca 2027 r.
W celu dalszej oceny długoterminowego bezpieczeństwa tofersenu u pacjentów z <i>SOD1</i> -ALS, podmiot odpowiedzialny przeprowadzi i złoży wyniki badania obserwacyjnego opartego na rejestrze 233AS401, zgodnie z ustalonym protokołem.	Raporty okresowe (z coroczną ponowną oceną)
W celu zapewnienia odpowiedniego monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności tofersenu u pacjentów z <i>SOD1</i> -ALS, podmiot odpowiedzialny co roku przedstawi aktualizacje wszelkich nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności tofersenu.	Raporty okresowe (z coroczną ponowną oceną)

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OUTER PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Qalsody 100 mg roztwór do wstrzykiwań
tofersen

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda fiolka o pojemności 15 ml zawiera 100 mg tofersenu (6,7 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan, potasu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, magnezu chlorek sześciowodny, sodu chlorek, sodu diwodorofosforan dwuwodny, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dooponowe
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1783/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA

Qalsody 100 mg roztwór do wstrzykiwań
tofersen
podanie dooponowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg/15 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Qalsody 100 mg roztwór do wstrzykiwań tofersen

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Qalsody i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Qalsody
3. Jak stosować lek Qalsody
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Qalsody
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Qalsody i w jakim celu się go stosuje

Lek Qalsody zawiera substancję czynną tofersen, która należy do grupy leków zwanych *oligonukleotydami antysensownymi*.

Lek ten stosuje się u osób dorosłych w leczeniu *stwardnienia zanikowego bocznego* (ang. *amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) spowodowanego mutacjami (zmianami) w genie zwanym *SOD1*.

ALS spowodowane mutacjami w genie *SOD1* to rzadki typ choroby neuronu ruchowego, która atakuje komórki nerwowe w mózgu i rdzeniu kręgowym. Wynikiem mutacji w genie *SOD1* jest nagromadzenie toksycznej postaci białka SOD1. Powoduje to zniszczenie neuronów ruchowych (komórek nerwowych odpowiedzialnych za wysyłanie instrukcji do mięśni), co prowadzi do osłabienia i zaniku mięśni, w tym mięśni używanych do oddychania i połykania.

Działanie leku Qalsody polega na zmniejszeniu gromadzenia się białka SOD1. Zapobiega to zniszczeniu neuronów ruchowych i może spowolnić utratę siły mięśni.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Qalsody

Kiedy nie przyjmować leku Qalsody

- jeśli pacjent ma **uczulenie na tofersen** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Przed rozpoczęciem stosowania leku Qalsody **należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po podaniu leku Qalsody przez nakłucie lędźwiowe (patrz punkt 3). Mogą do nich należeć: ból głowy, ból pleców i zakażenia.

Odnotowano niewielką liczbę doniesień o pacjentach, u których po podaniu leku Qalsody wystąpiło zapalenie rdzenia kręgowego lub podrażnienie albo uszkodzenie korzeni nerwowych (*zapalenie korzeni nerwowych*). Pacjent, który przyjmuje ten lek, powinien wiedzieć o takich objawach. Patrz *Ciężkie działania niepożądane* w punkcie 4 tej ulotki.

Odnotowano niewielką liczbę doniesień o wystąpieniu obrzęku nerwu wzrokowego w oku (*obrzęk tarczy nerwu wzrokowego*) i (lub) zwiększeniu ciśnienia wokół mózgu (podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe) u pacjentów leczonych lekiem Qalsody. Patrz *Ciężkie działania niepożądane* w punkcie 4 tej ulotki.

Badania wykonywane przed leczeniem

Przed rozpoczęciem leczenia może zostać **wykonane badanie moczu** (w celu sprawdzenia czynności nerek) i **badanie krwi** (w celu sprawdzenia prawidłowego krzepnięcia krwi). Wykonuje się je, ponieważ inne leki z tej samej grupy co lek Qalsody mogą wpływać na nerki i na komórki we krwi, które biorą udział w krzepnięciu. Badania te mogą nie być potrzebne za każdym razem, gdy pacjent otrzymuje lek Qalsody.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie badano stosowania tego leku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Qalsody a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Lek Qalsody nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Lekarz pomoże pacjentce podjąć decyzję, czy należy kontynuować karmienie piersią, czy rozpocząć leczenie lekiem Qalsody. Lekarz rozważy możliwe korzyści leczenia dla pacjentki w porównaniu z korzyściami z karmienia piersią dla dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli pacjent zauważy zmianę widzenia po zastosowaniu leku Qalsody.

Lek Qalsody zawiera sód

Lek zawiera 52 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdych 15 ml. Odpowiada to 3% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Lek Qalsody zawiera potas

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu w każdej dawce 15 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

3. Jak stosować lek Qalsody

Zalecana dawka to 100 mg tofersenu. Pierwsze trzy dawki zostaną podane w 14-dniowych odstępach w 1., 15. i 29. dniu leczenia. Lek Qalsody będzie następnie podawany co 28 dni.

Lek podaje się we wstrzyknięciu dooponowym (do płynu otaczającego rdzeń kręgowy) w dolną część pleców przez nakłucie lędźwiowe. Igłę wprowadza się w przestrzeń wokół rdzenia kręgowego. Wstrzyknięcie wykonuje lekarz doświadczony w wykonywaniu nakłuć lędźwiowych.

Jak długo stosuje się lek Qalsody

Lekarz omówi z pacjentem, jak długo należy przyjmować lek Qalsody. Nie należy przerywać leczenia lekiem Qalsody bez porozumienia z lekarzem.

Pominięcie wstrzyknięcia leku Qalsody

W razie pominięcia dawki leku Qalsody należy porozmawiać z lekarzem, aby można było podać lek jak najszybciej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane związane z nakłuciem lędźwiowym mogą występować w trakcie podawania leku Qalsody lub później. Działania niepożądane mogą obejmować ból głowy, ból pleców i zakażenia.

Ciężkie działania niepożądane

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów otrzymujących lek Qalsody były zapalenie rdzenia kręgowego lub podrażnienie i uszkodzenie korzeni nerwowych (*zapalenie korzeni nerwowych*). Często występujące objawy mogą obejmować:

- osłabienie
- uczucie drętwienia
- nieprawidłowe odczucia (mrowienie)
- ból.

Zgłaszano również obrzęk nerwu łączącego oczy z mózgiem (*tarcza zastoinowa*) i zwiększone ciśnienie wokół mózgu (podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe). Tarcza zastoinowa (obrzęk tarczy nerwu wzrokowego) może wynikać ze zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Często występujące objawy mogą obejmować:

- niewyraźne widzenie
- podwójne widzenie
- utratę widzenia
- ból głowy.

Zgłaszano stan zapalny błony otaczającej mózg i rdzeń kręgowy (*aseptyczne lub chemiczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych*). Nie jest to spowodowane zakażeniem. Często występujące objawy mogą obejmować:

- ból głowy
- gorączkę
- sztywność szyi
- nudności
- wymioty.

Jeśli wystąpią którekolwiek z objawów wymienionych powyżej, **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.**

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- ból (ból pleców, ból kończyn górnych lub dolnych)
- uczucie zmęczenia
- ból mięśni i stawów
- gorączka
- zwiększenie ilości białek i (lub) liczby białych krwinek w płynie otaczającym mózg i rdzeń kręgowy.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- sztywność mięśni
- nerwobóle, w tym pieczenie, klucie, uczucie mrowienia.

Jeśli pacjent zauważy u siebie takie objawy lub nowe niepokojące objawy, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym **lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce**. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Qalsody

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli w roztworze widoczne są cząstki lub jeśli płyn w fiolce nie jest przezroczysty i bezbarwny.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Fiolkę leku Qalsody w oryginalnym tekturowym pudełku można przechowywać do 14 dni w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C).

W razie potrzeby nieotwarte fiolki leku Qalsody można po wyjęciu włożyć z powrotem do lodówki. Nieotwarte fiolki można wyjmować z oryginalnego pudełka na nie więcej niż 6 godzin dziennie w temperaturze pokojowej przez maksymalnie 6 dni.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Qalsody

- Substancją czynną leku jest tofersen
- Każda fiolka o pojemności 15 ml zawiera 100 mg tofersenu.
- Każdy ml zawiera 6,7 mg tofersenu.
- Pozostałe składniki to: disodu fosforan, potasu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, magnezu chlorek sześciowodny, sodu chlorek, sodu diwodorofosforan dwuwodny, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Qalsody i co zawiera opakowanie

Lek Qalsody to przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtego roztwór do wstrzykiwań.
Każde opakowanie leku Qalsody zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

ТП БЪЛГАРИЯ
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

1 } 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

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Data ostatniej aktualizacji ulotki**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.