

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Qalsody 100 mg solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de 15 ml contém 100 mg de tofersen.

Cada ml contém 6,7 mg de tofersen.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 15 ml contém 52 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

Solução límpida, incolor a ligeiramente amarela, com um pH de 6,7 a 7,7.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Qalsody é indicado para o tratamento de adultos com esclerose lateral amiotrófica (ELA), associada a uma mutação no gene da superóxido dismutase 1 (SOD1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com tofersen só deve ser iniciado por um médico com experiência na gestão do tratamento da ELA.

Qalsody deve ser administrado por, ou sob a direção de profissionais de saúde com experiência em efetuar punções lombares.

Posologia

A dose recomendada é de 100 mg de tofersen por tratamento.

O tratamento com tofersen deve ser iniciado com 3 doses de carga administradas em intervalos de 14 dias.

A dose de manutenção deve ser administrada uma vez, em intervalos de 28 dias, daí em diante.

Doses omissas ou atrasadas

Se houver atraso ou omissão da segunda dose de carga, tofersen deve ser administrado assim que possível, e a terceira dose de carga deve ser administrada 14 dias mais tarde.

Se houver atraso ou omissão da terceira dose de carga, tofersen deve ser administrado assim que possível, e a primeira dose de manutenção deve ser administrada 28 dias mais tarde.

Se houver atraso ou omissão de uma dose de manutenção, tofersen deve ser administrado assim que possível. As doses de manutenção subsequentes devem ser administradas em intervalos de 28 dias a partir da última dose.

Duração do tratamento

A necessidade de continuação da terapêutica deve ser revista regularmente e deve ser considerada numa base individual, conforme a apresentação clínica do doente e a sua resposta à terapêutica.

Populações especiais

Idosos

A experiência com a utilização de tofersen em idosos é limitada. Contudo, com base nos dados clínicos disponíveis, prevê-se que a eficácia e a segurança de tofersen sejam semelhantes às de outros grupos etários estudados.

Não existe evidência para a necessidade de considerações posológicas especiais com base na idade, ao administrar-se tofersen.

Compromisso renal

Tofersen não foi estudado em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

Tofersen não foi estudado em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Qalsody em doentes pediátricos com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Qalsody é para utilização por via intratecal por punção lombar.

- É recomendado que se assegure o acesso intratecal antes de se remover a tampa de plástico do frasco para injetáveis e de se retirar a dose de tofersen.
- A tampa de plástico deve ser removida do frasco para injetáveis imediatamente antes da administração, e deve encaixar-se uma agulha de anestesia não espinhal à seringa com o objetivo de retirar tofersen do frasco para injetáveis. A agulha da seringa é inserida no frasco para injetáveis através do centro do selo vedante para retirar a dose de 15 ml (equivalente a 100 mg) necessária do frasco para injetáveis.
 - Qalsody não pode ser diluído.
 - Não são necessários filtros externos, incluindo bacterianos ou de partículas.
- Recomenda-se a remoção de, aproximadamente, 10 ml de líquido cefalorraquidiano (LCR) utilizando uma agulha de punção lombar antes da administração de tofersen.
- Tofersen é administrado na forma de uma injeção em bólus intratecal utilizando uma agulha de punção lombar, durante 1 a 3 minutos.

Instruções para preparação do procedimento:

- Caso seja indicado pelo estado clínico do doente, pode considerar-se a sedação.
- Caso seja indicado pelo estado clínico do doente, pode considerar-se orientação imagiológica para a administração intratecal de tofersen.
- Antes de retirar a tampa do frasco para injetáveis, que está sobre o selo de alumínio, deve confirmar-se se o doente está preparado. Um frasco para injetáveis por abrir pode voltar a ser colocado no frigorífico; para saber qual o tempo total permitido, ver secção 6.4.

- Os doentes devem ser avaliados antes e depois da injeção intratecal para verificar se há presença de potenciais afeções relacionadas com a punção lombar para evitar complicações graves relacionadas com o procedimento.

Após a injeção, recomendam-se os cuidados padrão pós-punção lombar.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Procedimento de punção lombar

Existe o risco de ocorrerem reações adversas como parte do procedimento da punção lombar (p. ex., cefaleias, lombalgia, síndrome pós-punção lombar, infeção).

Mielite e/ou radiculite

Foram notificados casos graves de mielite e de radiculite em doentes tratados com tofersen. No caso de se desenvolverem sintomas consistentes com estas reações adversas, deve efetuar-se uma avaliação diagnóstica e iniciar-se o tratamento de acordo com os cuidados padrão.

Aumento da pressão intracraniana e/ou papiledema

Foram notificados casos graves de aumento da pressão intracraniana e/ou papiledema em doentes tratados com tofersen. No caso de se desenvolverem sintomas consistentes com estas reações adversas, deve efetuar-se uma avaliação diagnóstica e iniciar-se o tratamento de acordo com os cuidados padrão.

Trombocitopenia e anomalias na coagulação

Foram observadas trombocitopenia e anomalias na coagulação, incluindo trombocitopenia aguda grave, após a administração de oligonucleótidos *antisense* administrados por via subcutânea ou intravenosa. Caso seja clinicamente indicado, recomenda-se a análise das plaquetas e dos parâmetros da coagulação antes da administração de tofersen.

Toxicidade renal

Foi observada toxicidade renal após a administração de oligonucleótidos *antisense* administrados por via subcutânea ou intravenosa. Caso seja clinicamente indicado, recomenda-se a análise das proteínas na urina (de preferência, utilizando uma amostra da primeira urina da manhã). No caso de proteínas na urina persistentemente elevadas, deve considerar-se uma avaliação adicional.

Excipientes

Sódio

Este medicamento contém 52 mg de sódio em cada 15 ml, equivalente a 3% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Potássio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose de 15 ml, ou seja, é praticamente “isento de potássio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A coadministração de outros medicamentos intratecais com tofersen não foi avaliada e desconhece-se a segurança destas associações.

Tofersen não é um indutor ou inibidor do metabolismo oxidativo mediado pelo CYP450; por conseguinte, não deverá interferir com outros medicamentos que interajam com estas vias metabólicas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de tofersen em mulheres grávidas. Os estudos em animais nos quais tofersen não é farmacologicamente ativo, não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Tofersen não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Não existem dados sobre a utilização de tofersen durante a amamentação em humanos. Os dados farmacodinâmicos disponíveis em animais mostraram excreção de tofersen no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com tofersen, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre os potenciais efeitos sobre a fertilidade nos humanos. Os estudos de toxicidade em animais indicaram que tofersen não parece ter efeitos nefastos na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de tofersen sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Os doentes que desenvolvam distúrbios visuais com tofersen devem ser advertidos a evitar conduzir e operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas graves nos participantes tratados com tofersen foram mielite (4,1%), aumento da pressão intracraniana e/ou edema papilar (2,7%), radiculite (1,4%) e meningite asséptica (1,4%). As reações adversas mais frequentes, notificadas nos participantes tratados com tofersen que receberam 100 mg (n = 147), foram dor (68,7%), artralgia (36,7%), fadiga (30,6%), aumento dos leucócitos no LCR (27,9%), aumento das proteínas no LCR (26,5%), mialgia (22,4%) e pirexia (20,4%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas em participantes tratados com Qalsody no Estudo 101 e no Estudo 102

Classes de sistemas de órgãos (SOC)	Reação adversa	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Aumento de leucócitos no LCR*	Muito frequentes
	Aumento de proteínas no LCR	Muito frequentes
	Edema papilar‡	Frequentes
	Neuralgia	Frequentes
	Meningite assética††	Frequentes
	Radiculite†	Frequentes
	Mielite§	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Muito frequentes
	Mialgia	Muito frequentes
	Rigidez musculoesquelética	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor‡‡	Muito frequentes
	Fadiga	Muito frequentes
	Pirexia	Muito frequentes

* Aumento de leucócitos no LCR inclui os termos preferidos de aumento de leucócitos no LCR e pleocitose.

† Radiculite inclui os termos preferidos de radiculopatia e radiculopatia lombar.

‡ Edema papilar inclui os termos preferidos de edema papilar e aumento da pressão intracraniana. Ver discussão na Descrição de reações adversas (RA) selecionadas.

§ Mielite inclui os termos preferidos de mielite, mielite transversa, e neurosarcoideose. Ver discussão na Descrição de reações adversas selecionadas.

†† Meningite assética inclui os termos preferidos de meningite química e meningite assética. Ver discussão na Descrição de reações adversas selecionadas.

‡‡ Dor inclui os termos preferidos de dor, dorsalgia e dor nas extremidades.

Descrição de reações adversas selecionadas

Procedimento de punção lombar

Foram observadas reações adversas associadas à administração de tofersen por punção lombar. As reações adversas frequentemente associadas à punção lombar são cefaleias, dorsalgia, síndrome pós-punção lombar, infecção. A incidência e gravidade destes acontecimentos foram consistentes com os acontecimentos que se prevê ocorrerem com a punção lombar.

Mielite e/ou radiculite

Nos estudos clínicos, 6 participantes a receber 100 mg de tofersen notificaram reações graves de mielite (4,1%). O número de doses de tofersen que foram recebidas antes do início da mielite variou entre 5 a 58 doses. Quatro participantes tinham sintomas e 2 participantes estavam assintomáticos. Os 6 participantes apresentavam alterações anormais na imagiologia por ressonância magnética (IRM) relacionadas com o acontecimento. Dois participantes descontinuaram o tratamento e o acontecimento resolveu-se. Nos restantes 4 participantes, o acontecimento não levou à descontinuação do tratamento (ver secção 4.4).

Dois participantes a receber 100 mg de tofersen notificaram reações graves de radiculite (1,4%). O número de doses de tofersen que foram recebidas antes do início da radiculite variou entre 1 a 24 doses. Ambas as reações foram sintomáticas. Um participante apresentou alterações anormais na RM relacionadas com o acontecimento e um participante teve uma RM normal. Nenhum participante descontinuou o tratamento e as reações resolveram-se com sequelas num dos participantes e sem sequelas no segundo (ver secção 4.4).

Aumento da pressão intracraniana e/ou edema papilar

Quatro participantes a receber 100 mg de tofersen notificaram reações graves de aumento da pressão intracraniana e/ou edema papilar (2,7%). O número de doses de tofersen que foram recebidas antes do início do aumento da pressão intracraniana e/ou de papiledema variou entre 7 a 18 doses. As 4 reações de aumento da pressão intracraniana e/ou de papiledema foram sintomáticas. Quatro participantes fizeram uma RM sem quaisquer achados pertinentes ao acontecimento. Houve uma reação que

finalmente levou à descontinuação permanente de tofersen, uma reação levou à interrupção do tratamento com tofersen. Todas as reações foram geridas com cuidados padrão (ver secção 4.4).

Meningite assética ou química

Dois participantes a receber 100 mg de tofersen notificaram reações graves de meningite assética ou química (1,4%). O número de doses de tofersen que foram recebidas antes do início da meningite assética ou química variou entre 5 a 7 doses. Ambas as reações de meningite assética ou química foram sintomáticas. Um participante fez uma RM sem quaisquer achados pertinentes ao acontecimento. Um participante descontinuou tofersen e o outro participante não.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados quaisquer casos de sobredosagem associados a tofersen em estudos clínicos.

No caso de uma sobredosagem, devem ser prestados cuidados médicos de suporte, incluindo a consulta com um profissional de saúde e observação cuidadosa do estado clínico do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros fármacos para o sistema nervoso, código ATC: **N07XX22**

A ELA-SOD1 é um distúrbio primariamente autossómico dominante, que afeta aproximadamente 2% da população com ELA. As mutações no gene *SOD1* conduzem à acumulação de uma forma tóxica da proteína SOD1. Foram identificadas mais de 200 mutações únicas de *SOD1* associadas à ELA, com uma duração mediana da doença de aproximadamente 2,3 anos.

Mecanismo de ação

O gene *SOD1* humano codifica uma enzima dimérica abundante, a superóxido dismutase cobre/zinco (Cu/ZnSOD ou SOD1), que cataliza a transmutação do superóxido (O_2^-) em oxigénio (O_2) e peróxido de hidrogénio (H_2O_2). Nos doentes com ELA-SOD1, as mutações no gene *SOD1* levam à acumulação de uma forma tóxica da proteína SOD1, resultando em lesão axonal e neurodegeneração.

Tofersen é um oligonucleótido *antisense* (*antisense oligonucleotide* - ASO) que é complementar a uma porção da região 3' não traduzida (3'UTR) do ARNm do *SOD1* humano e liga-se ao ARNm por emparelhamento de bases de Watson-Crick (hibridização). Esta hibridização de tofersen ao ARNm cognato resulta numa degradação mediada por RNase-H do ARNm do *SOD1*, reduzindo a quantidade de síntese de proteína SOD1.

Efeitos farmacodinâmicos

Proteína SOD1 total no LCR

A SOD1 total no LCR foi medida na Parte C do Estudo 101 (VALOR) e no 102 como uma medida indireta da extensão da ligação-alvo.

Na semana 28 da Parte C do Estudo 101, observou-se uma redução na proteína SOD1 total no LCR de 35% (razão da média geométrica em relação ao valor na *baseline*) no grupo tratado com tofersen *versus* uma diminuição de 2% em relação à *baseline* em comparação com os participantes

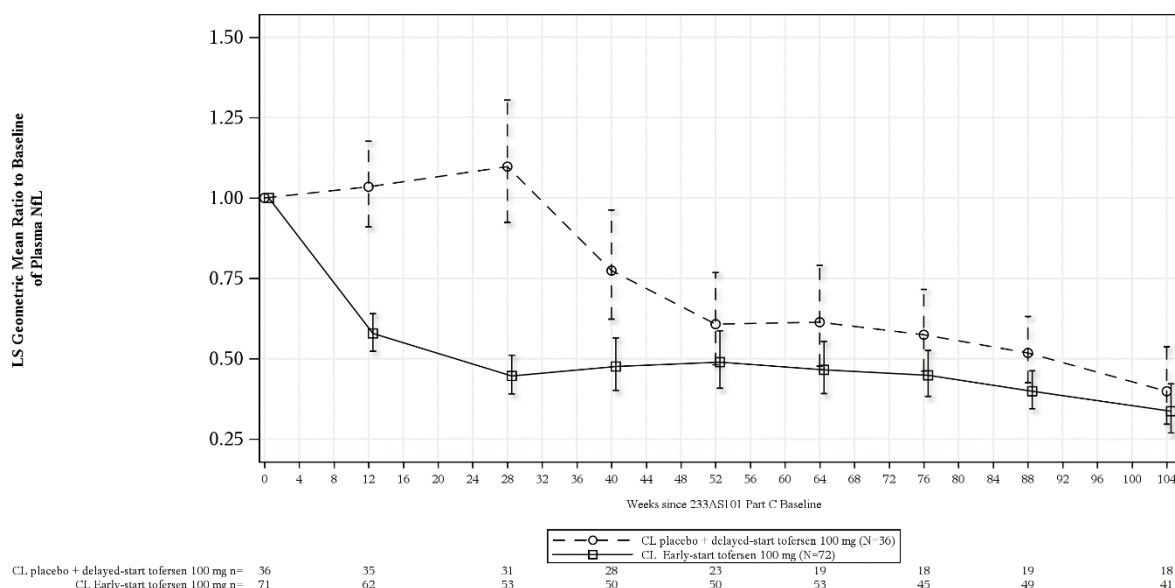
correspondentes tratados com placebo na população ITT (diferença nas razões das médias geométricas para o tofersen em relação ao placebo: 34% (IC de 95%: 23%, 43%); p nominal < 0,0001). A proteína SOD1 total no LCR diminuiu até, aproximadamente, ao Dia 56, após o qual as reduções mantiveram-se ao longo do tempo.

Biomarcador neurofilamentos de cadeia leve (NfLs) no plasma

Os neurofilamentos de cadeia leve (*neurofilament light chain* - NfLs) no plasma, foram medidos na Parte C do Estudo 101 (VALOR) e 102 como um marcador da lesão axonal e da neurodegeneração.

Na semana 28, na Parte C do Estudo 101, o nível de NfLs plasmático médio diminuiu 55% (razão da média geométrica em relação à *baseline*) nos participantes tratados com tofersen (ITT) em comparação com um aumento de 12% com o placebo (diferença nas razões das médias geométricas para o tofersen em relação ao placebo: 60% (IC de 95%: 51%, 67%); p nominal < 0,0001). Os níveis de NfLs no plasma diminuíram até, aproximadamente, ao Dia 113, após o qual as reduções mantiveram-se ao longo do tempo. As reduções de NfLs no LCR foram consistentes em comparação com as que foram observadas no plasma.

Figura 1: Parte C do Estudo 101 e Estudo 102: razão da média geométrica ajustada dos NfLs no plasma em relação aos valores na *baseline* por semana de estudo para a população ITT



Abreviaturas: NfLs = neurofilamentos de cadeia leve; ANCOVA = análise da covariância; IM = imputação múltipla; MQ = mínimos quadrados.

Nota 1: A *baseline* é definida como o valor no dia 1 antes do medicamento do estudo clínico. Se o valor do dia 1 estiver omissos, será utilizado como valor de *baseline* o valor não omissos (incluindo o da visita de rastreio) mais próximo e anterior à primeira dose.

Nota 2: Os valores abaixo do limite de quantificação (*below limit of quantitation* - BLQ) são definidos para metade do limite inferior de quantificação (*lower limit of quantitation* - LLOQ, 4,9 pg/ml) nos cálculos. A imputação múltipla é utilizada para os dados omissos.

Nota 3: A análise de ITT baseia-se no modelo de ANCOVA com dados log naturais transformados. O modelo inclui covariantes para o valor de *baseline* correspondente, i.e. valor log, duração da doença no início do estudo em relação ao aparecimento dos sintomas e utilização de riluzol ou de edaravone.

Nota 4: A tabela abaixo apresenta o número de participantes com dados não omissos observados em cada visita.

Eletrofisiologia cardíaca

As medidas do ECG e os valores para o grupo de 100 mg de tofersen (n = 41) foram semelhantes ao grupo do placebo (n = 34) na Parte C do Estudo 101. A incidência de alterações nas medições do ECG foi superior no grupo de tofersen em comparação com o grupo placebo, com 8 participantes (11,3%) a apresentarem um aumento máximo na fórmula de Fridericia (QTcF) > 30 a 60 ms em relação à *baseline*, no grupo de tofersen em comparação com 2 participantes (5,6%) no grupo placebo. Desconhece-se o significado clínico deste desequilíbrio. Nenhum participante no grupo de tofersen ou

placebo apresentou um aumento na QTcF > 60 ms, em relação à *baseline*, e nenhum participante apresentou uma QTcF máxima > 480 ms após a obtenção dos valores iniciais.

Imunogenicidade

Foram detetados anticorpos antifármaco (AcFx) com muita frequência. Não foi observada qualquer evidência de um impacto dos AcFx sobre a eficácia ou segurança.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de tofersen foi avaliada num estudo clínico aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, de 28 semanas (Estudo 101, parte C) em participantes com 23 a 78 anos de idade, com fraqueza atribuível a ELA e uma mutação SOD1 confirmada pelo laboratório central. Cento e oito (108) participantes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para receberem tratamento com 100 mg de tofersen ou placebo, durante 24 semanas (3 doses de carga seguidas de 5 doses de manutenção). Foram avaliadas quarenta e duas (42) mutações SOD1 únicas, sendo as mais frequentes p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) e p.His47Arg (n = 5). Foi permitida a utilização concomitante de riluzol e/ou de edaravone aos participantes que estavam a receber uma dose estável durante, pelo menos, 30 ou 60 dias antes da *baseline* do estudo, respetivamente.

As características da doença na *baseline* na população de intenção de tratar (ITT) global foram geralmente semelhantes nos participantes tratados com tofersen (n=72) e nos participantes tratados com placebo (n=36), com uma pontuação total na Escala de Classificação Funcional da ELA Revista (*ALS Functional Rating Scale-Revised* - ALSFRS-R) no início do estudo de 36,9 (DP: 5,9) no grupo do tofersen e de 37,3 (DP: 5,81) no grupo do placebo. O grupo do tofersen tinha um tempo mediano mais curto desde o início dos sintomas (11,4 meses; intervalo: 1,7; 145,7) em comparação com o grupo do placebo (14,6 meses; intervalo: 2,4; 103,2), e um nível plasmático de NfL mediano mais elevado no início do estudo (78,5 pg/ml; intervalo de 5 a 329) foi comparado com o grupo do placebo (64,6 pg/ml; intervalo: 8 a 370).

O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi a alteração na pontuação total da ALSFRS-R desde a *baseline* até à Semana 28. Os resultados favoreceram numericamente o tofersen, mas não foram estatisticamente significativos (população ITT: diferença da média ajustada para o tofersen-placebo [IC de 95%]: 1,4 [-1,3; 4,1]). Foram observadas diferenças numericamente superiores entre o tofersen e o placebo ao longo de 28 semanas em doentes com valores basais de NfL acima da mediana [diferença média (IC 95%) 3,9, (-1,0;8,9)] em comparação com doentes com valores basais de NfL inferiores à mediana [0,6, (-1,3;4,2)]. Os resultados clínicos secundários também não atingiram significância estatística.

Para permitir o seguimento a longo prazo, os participantes que completassem a Parte C do Estudo 101 tinham a oportunidade de serem incluídos num estudo aberto, de extensão, (Estudo 102), no qual todos os participantes recebiam 100 mg de tofersen. No total, 95 (88%) participantes, n = 63 no grupo de início precoce (grupo de IP: participantes aleatorizados para tofersen na Parte C do Estudo 101) e n = 32 no grupo do placebo/início tardio (grupo de IT: participantes aleatorizados para o placebo na Parte C do Estudo 101) foram incluídos no Estudo 102. No momento da análise integrada final, 33,3% (12/36) dos participantes no grupo do placebo/início tardio e 47,2% (34/72) dos participantes no grupo de início precoce completaram o Estudo 102, com uma oportunidade mediana de seguimento nos dois estudos de 4,9 anos (intervalo: 3,6 a 5,4 anos). O início precoce de tofersen (grupo de IP) foi associado a tendências para uma redução no declínio na ALSFRS-R, na capacidade vital lenta (CVL) prevista em percentagem e na mega pontuação na dinamometria manual (DM), em comparação com o placebo/início tardio de tofersen (grupo de IT), embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significativas.

O início precoce de tofersen (grupo de IP) foi associado a uma redução aparente no risco de morte ou ventilação permanente (RR [IC 95%]: 0,64 [0,28; 1,46]) e a risco de morte (RR [IC 95%]: 0,52 [0,20; 1,36]). O tempo mediano até ao acontecimento não foi estimável devido ao número limitado de acontecimentos observados. Entre os participantes na análise integrada da Parte C do Estudo 101 e Estudo 102 com uma maior probabilidade de apresentarem progressão mais rápida da doença (com base em níveis mais elevados de NfL no plasma, no início do estudo), o tempo mediano até à morte

ou ventilação permanente no grupo de IP foi de 253,6 semanas em comparação com 76,0 semanas no grupo do placebo/início tardio.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com tofersen em todos os subgrupos da população pediátrica na ELA (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença. A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de dose única e multidoses de tofersen, administrado por injeção intratecal, foi caracterizada no plasma e no LCR de participantes adultos com ELA, com uma mutação SOD1 e no tecido de autópsia de participantes falecidos do estudo clínico (n = 3).

Absorção

A concentração máxima no LCR ocorreu com a terceira dose, que era a última dose do período de carga. Houve pouca ou nenhuma acumulação com a administração mensal da dose após a fase de carga; a razão de acumulação parece ser menor a 2 vezes. O tofersen é rapidamente transferido do LCR para a circulação sistémica, com um tempo mediano até à concentração máxima (T_{max}) a variar entre 2 a 6 horas pós-administração intratecal (IT). Não houve acumulação nas medições da exposição plasmática (C_{max} e AUC) após a administração mensal de manutenção.

Distribuição

Tofersen administrado por via intratecal foi extensivamente distribuído no SNC, atingindo níveis terapêuticos nos tecidos-alvo da coluna vertebral. A AUC plasmática mediana com 100 mg (dados da Parte C do Estudo 101) após a primeira dose foi de 13973,1 ng/ml*h; a concentração plasmática máxima (C_{max}) mediana foi de 824,3 ng/ml, que ocorreu entre 4-6 horas após a dose. O volume de distribuição plasmático mediano foi estimado como sendo de 48,7 l (124% CV) no Estudo 101 e 102; e foi de 43,0 l (123% CV) no grupo de dose de 100 mg. A análise farmacocinética (PK) demonstra que tofersen administrado por via intratecal é largamente distribuído nos tecidos do sistema nervoso central (SNC) e é rapidamente transferido do LCR para a circulação sistémica.

Ligação às Proteínas do Plasma

Tofersen liga-se fortemente às proteínas do plasma humano (ligação $\geq 98\%$) com concentrações plasmáticas clinicamente relevantes ou superiores (0,1 e 3 µg/ml), o que limita a filtração glomerular e reduz a excreção urinária da substância ativa. A probabilidade de ocorrerem interações medicamentosas devido à competição com a ligação às proteínas do plasma é muito baixa.

Biotransformação

Tofersen é metabolizado por hidrólise mediada por exonucleases (3' e 5') e não é um substrato, inibidor ou indutor das enzimas do CYP450.

Eliminação

Prevê-se que a via de eliminação primária seja a excreção urinária do tofersen na forma inalterada e dos seus metabolitos. Apesar de não se poder determinar a semivida nos tecidos do SNC no ser humano, mediu-se a semivida de eliminação terminal média no tecido do SNC de macacos cinomolgos e verificou-se ser de 31 a 40 dias. Estimou-se que a depuração plasmática mediana nos

participantes no estudo 101 e 102 foi de 8,20 l/h (47,3% CV); e foi de 6,02 l/h (48,2% CV) com a dose de 100 mg.

Linearidade/não linearidade

No LCR, a farmacocinética de tofersen administrado por via IT aumenta menos do que a relação proporcional à dose para o intervalo da dose de 20 mg a 100 mg.

No plasma, a farmacocinética de tofersen administrado por via IT aumenta mais, do que a relação proporcional à dose para o intervalo da dose de 20 mg a 100 mg.

Imunogenicidade

A presença de anticorpos antifármaco (AcFX) pareceu diminuir a depuração plasmática em 37,9%.

Características em populações específicas de doentes

Idosos

Dos 166 doentes que receberam tofersen nos estudos clínicos, um total de 22 doentes tinham 65 anos de idade ou mais, incluindo 2 doentes com 75 anos de idade ou mais. Não foram observadas diferenças globais na PK clínica entre estes doentes, mas os dados são limitados.

Compromisso renal

A farmacocinética de tofersen em doentes com compromisso renal não foi estudada.

Compromisso hepático

A farmacocinética de tofersen em doentes com compromisso hepático não foi estudada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogénese

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade com tofersen.

Mutagénese

Tofersen não demonstrou qualquer evidência de mutagenicidade com base em estudos de genotoxicidade não clínicos (mutagenicidade bacteriana *in vitro* pelo teste de Ames, aberrações cromossómicas *in vitro* e ensaios dos micronúcleos do ratinho *in vivo*).

Toxicidade reprodutiva

Os estudos de toxicologia reprodutiva foram conduzidos utilizando a administração subcutânea de tofersen em ratinhos e coelhos. Num estudo de fertilidade e de desenvolvimento embriofetal em ratinhos, os ratinhos machos no grupo de dose elevada de 30 mg/kg (> 50 vezes à exposição humana [AUC] após 100 mg de tofersen) apresentaram degeneração dos túbulos seminíferos mínima a ligeira, dilatação dos túbulos seminíferos, retenção dos espermátides, apoptose das células epiteliais, aumento do detrito celular nos testículos e hipospermia no epidídimo. Contudo, não ocorreram efeitos adversos relacionados com tofersen no acasalamento e na fertilidade, ou nos parâmetros de espermatozoides. Nos ratinhos fêmea, não ocorreu mortalidade relacionada com tofersen, nem partos precoces, e não houve efeitos no acasalamento ou na fertilidade. Não foram observados efeitos adversos relacionados com tofersen no desenvolvimento embriofetal em ratinhos e coelhos (com exposições 40 vezes superiores à exposição humana na MRHD - *Maximum recommended human dose*). Num estudo de reprodução perinatal/pós-natal em ratinhos, não se observaram efeitos adversos nas fêmeas de F0 nem no crescimento e desenvolvimento das crias de F1 com a dose mais elevada avaliada (30 mg/kg). Tofersen foi detetado em amostras de leite de rato em todos os animais aos quais foi administrado tofersen. Tofersen não é farmacologicamente ativo em ratinhos e coelhos, o que limita a validade destes estudos, uma vez que os efeitos nefastos associados à regulação do SOD1 não podem ser avaliados nesse contexto.

A avaliação microscópica dos tecidos reprodutores, tanto dos machos como das fêmeas, nos estudos de toxicologia de 13 semanas e 39 semanas em primatas não humanos (PNH), nos quais tofersen é farmacologicamente ativo não revelaram quaisquer efeitos nos tecidos reprodutores.

Toxicologia

Num estudo de toxicologia de dose repetida (9 meses), a administração por via intratecal de tofersen a macacos cinomolgos adultos foi geralmente bem tolerada. A exceção foi uma fêmea no grupo da dose elevada (35 mg; equivalente a 350 mg por injeção IT no ser humano) que manifestou um comportamento descrito como câibras musculares, dorsiflexão da cabeça/pescoço e postura de arqueamento das costas tipo opistótono após a administração da dose por via IT. O eletroencefalograma (EEG) indicou a ausência de convulsões. O nível sem efeitos adversos observados (*no observed adverse effect levels* - NOAELs) nos estudos de toxicologia crónica de dose repetida foram de 150 mg/kg por administração por via subcutânea no ratinho e de 12 mg por administração por via intratecal no primata não humano de 9 meses. Utilizando o primata não humano como sendo a espécie mais sensível, uma dose de 12 mg é convertida numa dose equivalente em humanos (*human equivalent dose* – HED) de 120 mg (com base na escala de volume de LCR macaco-humano). A margem de segurança (1,2 vezes) para as doses por via IT em macacos para as doses por via IT no ser humano baseia-se na HED convertida tendo em consideração a diferença de volume no LCR (aproximadamente, 10 vezes entre o ser humano e o macaco). Por conseguinte, não foram observados efeitos de toxicidade com níveis de dose equivalentes a 120 mg no ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato dissódico
Cloreto de potássio
Cloreto de cálcio di-hidratado
Cloreto de magnésio hexa-hidratado
Cloreto de sódio
Di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

60 meses

Condições de conservação temporária

O frasco para injetáveis de Qalsody na sua embalagem de origem pode ser conservado até 14 dias à temperatura ambiente (conservar a temperaturas inferiores a 30 °C).

Os frascos para injetáveis de Qalsody por abrir podem ser retirados e colocados novamente no frigorífico, se necessário.

Os frascos para injetáveis por abrir podem ser retirados da embalagem de origem durante não mais do que 6 horas por dia, à temperatura ambiente, durante um máximo de 6 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para ver quais as condições de conservação temporária dos frascos para injetáveis por abrir do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I, transparente, de 20 ml, com uma tampa de borracha de clorobutilo e um selo vedante de alumínio com uma tampa de plástico destacável tipo *flip-off*.

Qalsody está disponível numa embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Tem de ser utilizada a técnica assética ao preparar e administrar Qalsody por via intratecal. Apenas para utilização única.

Instruções para preparação do frasco para injetáveis:

- Deve deixar-se o frasco para injetáveis refrigerado atingir a temperatura ambiente (25 °C) antes da administração, sem recorrer a fontes de calor externas.
- O frasco para injetáveis não deve ser agitado.
- Qalsody não contém conservantes. Uma vez retirada para dentro da seringa, a solução deve ser imediatamente administrada (no período de 4 horas depois de retirada do frigorífico) à temperatura ambiente; caso contrário, tem de ser eliminada.
- A solução deve ser visualmente inspecionada antes da solução ser retirada do frasco para injetáveis. A solução deve apresentar-se essencialmente isenta de partículas visíveis. Apenas deve ser administrada uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarela. Caso contrário, o frasco para injetáveis não pode ser utilizado.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1783/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 29 de maio de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote>

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica especial e restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, section 4,2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Para investigar mais aprofundadamente se o início do tofersen em doentes com ELA-SOD1 pré-sintomática pode atrasar ou	até 31 de dezembro de 2028

Descrição	Data limite
mesmo prevenir o aparecimento de ELA clinicamente manifestada (CMALS), o titular da AIM deverá submeter os resultados do estudo de fase 3 em doentes com ELA SOD1 clinicamente pré-sintomática a decorrer (Estudo ATLAS 233AS303).	
Para investigar mais aprofundadamente a sobrevivência específica da variante, o Titular da AIM disponibilizará os resultados finais das análises descritivas integradas de duração da doença (sobrevivência) por tipo de variante da SOD1 em doentes tratados com tofersen (Estudos 101/102; registos de doenças) vs. doentes não tratados com tofersen (registos de doenças, conjuntos de dados de história natural/literatura).	até 30 de junho de 2027
Para investigar mais aprofundadamente a segurança a longo prazo do tofersen em doentes com SOD1-ALS, o Titular da AIM deve realizar e apresentar os resultados de um estudo observacional com base em registos 233AS401 de acordo com o protocolo acordado.	Anualmente (com reavaliação anual)
Para garantir uma monitorização adequada da segurança e eficácia do tofersen no tratamento de doentes com SOD1-ALS, o titular da AIM deverá fornecer atualizações anuais sobre quaisquer novas informações relativas à segurança e eficácia do tofersen.	Anualmente (com reavaliação anual)

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Qalsody 100 mg solução injetável
tofersen

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 15 ml contém 100 mg de tofersen (6,7 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Fosfato dissódico, cloreto de potássio, cloreto de cálcio di-hidratado, cloreto de magnésio hexa-hidratado, cloreto de sódio, di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intratecal.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1783/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Qalsody 100 mg solução injetável
tofersen
via intratecal

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg/15 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Qalsody 100 mg solução injetável tofersen

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe administrarem este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Qalsody e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Qalsody
3. Como é administrado Qalsody
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Qalsody
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Qalsody e para que é utilizado

Qalsody contém a substância ativa tofersen que pertence a um grupo de medicamentos conhecidos por oligonucleótidos *antisense*.

Este medicamento é utilizado em adultos para tratar um tipo de *esclerose lateral amiotrófica* (ELA) causada por mutações (alterações) num gene chamado SOD1.

A ELA causada por mutações no gene *SOD1* é um tipo raro de doença do neurónio motor que afeta as células nervosas do cérebro e da coluna vertebral. As mutações no gene *SOD1* provocam a acumulação de uma forma tóxica da proteína SOD1. Isto provoca a destruição dos neurónios motores (as células nervosas responsáveis por enviarem instruções para os músculos), conduzindo à fraqueza e desgaste dos músculos, incluindo os que são utilizados para respirar e engolir.

Qalsody funciona ao reduzir a acumulação da proteína SOD1. Isto ajuda a prevenir a destruição de neurónios motores e poderá abrandar a perda de força muscular.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Qalsody

Qalsody não pode ser administrado

- se tem **alergia ao tofersen** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de iniciar o tratamento se isto se aplicar a si.

Advertências e precauções

Existe um risco de ocorrência de efeitos indesejáveis depois de Qalsody ser administrado através do procedimento de punção lombar (ver secção 3). Isto pode incluir dores de cabeça, dores de costas e infeção.

Tem havido um pequeno número de relatos de doentes que desenvolveram inflamação da medula espinhal (*mielite*) ou irritação ou lesão da raiz dos nervos (*radiculite*) após a administração de Qalsody. Tem de estar informado sobre estes sintomas enquanto estiver a receber este medicamento. Ver *Efeitos indesejáveis graves* na secção 4 deste folheto.

Tem havido um pequeno número de relatos de doentes que desenvolveram inchaço do nervo ótico do olho (*edema papilar*) e/ou um aumento da pressão à volta do cérebro (aumento da pressão intracraniana) em doentes tratados com Qalsody. Ver *Efeitos indesejáveis graves* na secção 4 deste folheto.

Análises antes do tratamento

Poderá fazer uma **análise à urina** (para verificar os seus rins) e uma **análise ao sangue** (para verificar se o seu sangue coagula adequadamente) antes de iniciar o tratamento. Isto porque outros medicamentos do mesmo grupo de Qalsody podem afetar os rins e as células do sangue que ajudam na coagulação. Estas análises poderão não ser necessárias cada vez que lhe é administrado Qalsody.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. A utilização deste medicamento em doentes com menos de 18 anos de idade não foi estudada.

Outros medicamentos e Qalsody

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento.

Gravidez

Qalsody não é recomendado para ser utilizado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar contraceção.

Amamentação

O seu médico irá ajudá-la a decidir se deverá continuar a amamentar ou se deverá iniciar o tratamento com Qalsody. O seu médico irá considerar os possíveis benefícios do tratamento para si em comparação com os benefícios da amamentação para o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento poderá afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não conduza nem utilize máquinas se notar uma alteração na sua visão com Qalsody.

Qalsody contém sódio

Este medicamento contém 52 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa) em cada 15 ml. Isto é equivalente a 3% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Qalsody contém potássio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose de 15 ml, ou seja, é praticamente “isento de potássio”.

3. Como é administrado Qalsody

A dose recomendada é de 100 mg de tofersen. As primeiras três doses serão administradas em intervalos de 14 dias no dia 1, dia 15 e dia 29 de tratamento. Qalsody será então administrado em intervalos de 28 dias.

Este medicamento é administrado por injeção intratecal (no líquido que rodeia a coluna vertebral) na zona lombar, através de uma punção lombar. Isto é feito por inserção de uma agulha no espaço à volta da medula espinhal. Isto será feito por um médico com experiência na realização de punções lombares.

Durante quanto tempo é utilizado Qalsody

O seu médico irá falar consigo sobre durante quanto tempo terá de receber Qalsody. Não pare o tratamento com Qalsody sem falar com o seu médico.

Caso não receba uma injeção de Qalsody

Se não receber uma dose de Qalsody, fale com o seu médico para que esta possa ser administrada assim que possível.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis relacionados com a punção lombar poderão ocorrer enquanto Qalsody estiver a ser administrado ou após a sua administração. Os efeitos indesejáveis podem incluir dores de cabeça, dores de costas e infeção.

Efeitos indesejáveis graves

Os efeitos indesejáveis mais graves observados em doentes a receberem Qalsody foram inflamação da medula espinhal (*mielite*) ou irritação e lesão da raiz dos nervos (*radiculite*). Os sintomas frequentes poderão incluir:

- fraqueza
- adormecimento
- sensações anormais (sensação de picadas e formigueiros)
- dor.

Foram também comunicados inchaço do nervo que liga os olhos ao cérebro (*edema papilar*) e aumento da pressão à volta do cérebro (aumento da pressão intracraniana). O edema papilar pode resultar de um aumento da pressão intracraniana. Os sintomas frequentes poderão incluir:

- visão turva
- visão dupla
- perda de visão
- dor de cabeça.

Foi comunicada inflamação do revestimento à volta do cérebro e da medula espinhal (*meningite assética ou química*). Isto não é causado por uma infeção. Os sintomas frequentes poderão incluir:

- dores de cabeça
- febre
- rigidez do pescoço
- náuseas
- vómitos.

Informe o seu médico imediatamente, se tiver qualquer um dos sintomas listados acima.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (*poderão afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas*)

- dor (dor nas costas, dor nos braços ou pernas)
- sensação de cansaço
- dor nos músculos e nas articulações

- febre
- aumento das proteínas e/ou da contagem de glóbulos brancos que ocorrem no líquido que rodeia o cérebro e a medula espinhal.

Frequentes (*poderão afetar até 1 em cada 10 pessoas*)

- rigidez muscular
- dor nos nervos, incluindo sensação de queimadura, picadas e formigueiro.

Informe o seu médico se notar estes ou quaisquer sintomas novos que o preocupem.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu **médico, farmacêutico ou enfermeiro**. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Qalsody

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento se verificar partículas na solução ou se o líquido no frasco para injetáveis não estiver límpido e incolor.

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

O frasco para injetáveis de Qalsody na sua embalagem de origem pode ser conservado até 14 dias à temperatura ambiente (conservar a temperaturas inferiores a 30 °C).

Os frascos para injetáveis de Qalsody por abrir podem ser retirados e colocados novamente no frigorífico, se necessário. Os frascos para injetáveis por abrir podem ser retirados da embalagem de origem durante não mais do que 6 horas por dia, à temperatura ambiente, durante um máximo de 6 dias.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Qalsody

- A substância ativa é tofersen
- Cada frasco para injetáveis de 15 ml contém 100 mg de tofersen.
- Cada ml contém 6,7 mg de tofersen.
- Os outros componentes são o fosfato dissódico, cloreto de potássio, cloreto de cálcio di-hidratado, cloreto de magnésio hexa-hidratado, cloreto de sódio, di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado, água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Qalsody e conteúdo da embalagem

Qalsody é uma solução injetável límpida, incolor a ligeiramente amarela.

Cada embalagem de Qalsody contém um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП БЪЛГАРИЯ
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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: + 356 21337008

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença. A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar todos os anos, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.