

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce účinky, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Qalsody 100 mg injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna 15 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg tofersenu.

Jeden ml obsahuje 6,7 mg tofersenu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna 15 ml injekčná liekovka obsahuje 52 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číry a bezfarebný až slabo žltý roztok s pH 6,7 až 7,7.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Qalsody je indikovaný dospelým na liečbu amyotrofickej laterálnej sklerózy (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) súvisiacej s mutáciou v géne superoxiddismutázy-1 (SOD1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu tofersenom má začať iba lekár so skúsenosťami s liečbou ALS.

Liek Qalsody majú podávať iba zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami s vykonávaním lumbálnych punkcií alebo má podávanie prebiehať pod ich vedením.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka na jedno podanie je 100 mg tofersenu.

Liečba tofersenom má začať 3 nasycovacími dávkami podávanými v 14-dňových intervaloch.

Následne sa má podávať udržiavacia dávka raz za 28 dní.

Vynechané alebo oneskorené dávky

Ak sa oneskorí alebo vynechá druhá nasycovacia dávka, tofersen sa má podať čo najskôr a tretia nasycovacia dávka sa má podať o 14 dní.

Ak sa oneskorí alebo vynechá tretia nasycovacia dávka, tofersen sa má podať čo najskôr a prvá udržiavacia dávka sa má podať o 28 dní.

Ak sa oneskorí alebo vynechá udržiavacia dávka, tofersen sa má podať čo najskôr. Následné udržiavacie dávky sa majú podávať každých 28 dní od poslednej dávky.

Dĺžka liečby

Nutnosť pokračovania v liečbe je potrebné pravidelne prehodnocovať a posudzovať ju individuálne v závislosti od klinického obrazu pacienta a jeho odpovede na liečbu.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

S používaním tofersenu u starších osôb sú iba obmedzene skúsenosti. Z dostupných klinických údajov sa však predpokladá, že účinnosť a bezpečnosť tofersenu bude podobná ako u iných skúmaných vekových skupín.

Neexistujú dôkazy o tom, že by sa pri podávaní tofersenu malo brať do úvahy osobitné dávkovanie v závislosti od veku.

Porucha funkcie obličiek

Tofersen sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Tofersen sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Qalsody u pediatrických pacientov vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Liek Qalsody je určený na intratekálne použitie pomocou lumbálnej punkcie.

- Pred odstránením plastového viečka z injekčnej liekovky a natiahnutím dávky tofersenu sa odporúča zabezpečiť intratekálny prístup.
- Tesne pred podaním sa má z injekčnej liekovky odstrániť plastový kryt a k injekčnej striekačke sa má pripojiť ihla, ktorá nie je určená na spinálnu anestéziu a ktorou sa tofersen natiahne z injekčnej liekovky. Ihla injekčnej striekačky sa zavedie do injekčnej liekovky cez stred zátky, aby sa z injekčnej liekovky odobrala požadovaná dávka 15 ml (čo zodpovedá 100 mg).
 - Qalsody sa nesmie riediť.
 - Externé filtre vrátane bakteriálnych filtrov alebo filtrov pevných častíc nie sú potrebné.
- Pred podaním tofersenu sa odporúča odobrať približne 10 ml mozgovomiechového moku (*cerebrospinal spinal fluid*, CSF) pomocou ihly na lumbálnu punkciu.
- Tofersen sa podáva ako intratekálna bolusová injekcia ihlou na lumbálnu punkciu v priebehu 1 až 3 minút.

Pokyny na prípravu procedúry:

- Ak to vyžaduje klinický stav pacienta, je možné zvážiť sedáciu.
- Ak to vyžaduje klinický stav pacienta, je možné zvážiť zobrazovanie za účelom navádzania intratekálneho podania tofersenu.
- Pred odstránením viečka na hliníkovom kryte injekčnej liekovky je potrebné si overiť, že pacient je pripravený. Neotvorenú injekčnú liekovku je možné vrátiť do chladničky; celkový povolený čas je uvedený v časti 6.3.

- Pacienti majú byť pred a po intratekálnej injekcii vyšetrení z hľadiska výskytu potencionálnych zdravotných ťažkostí súvisiacich s lumbálnou punkciou, aby sa predišlo závažným procedurálnym komplikáciám.

Po injekcii sa odporúča štandardná zdravotná starostlivosť po lumbálnej punkcii.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Postup lumbálnej punkcie

Počas výkonu lumbálnej punkcie existuje riziko výskytu nežiaducich reakcií (napr. bolesť hlavy, bolesť chrbta, postpunkčný syndróm, infekcia).

Myelitída a/alebo radikulitída

U pacientov liečených tofersenom boli hlásené závažné prípady myelitídy a radikulitídy. Ak sa objavia príznaky zodpovedajúce týmto nežiaducim reakciám, má sa začať diagnostické vyšetrenie a liečba v súlade so štandardnou zdravotnou starostlivosťou.

Zvýšený intrakraniálny tlak a/alebo papiledém

U pacientov liečených tofersenom boli hlásené závažné prípady zvýšeného intrakraniálneho tlaku a/alebo papiledém. Ak sa objavia príznaky zodpovedajúce týmto nežiaducim reakciám, má sa začať diagnostické vyšetrenie a liečba v súlade so štandardnou zdravotnou starostlivosťou.

Trombocytopénia a poruchy koagulácie

Po subkutánnom alebo intravenóznom podaní protismerných (antisense) oligonukleotidov sa pozorovali trombocytopénia a abnormality koagulácie vrátane akútnej závažnej trombocytopénie. Ak je to klinicky indikované, pred podaním tofersenu sa odporúča vykonať laboratórne vyšetrenie trombocytov a koagulácie.

Renálna toxicita

Po subkutánnom a intravenóznom podaní protismerných oligonukleotidov sa pozorovala renálna toxicita. Ak je to klinicky indikované, odporúča sa vyšetrenie proteínov v moči (pokiaľ možno zo vzorky prvého ranného moču). V prípade pretrvávajúcej zvýšenej hladiny proteínov v moči je potrebné zvážiť ďalšie vyšetrenie.

Pomocné látky

Sodík

Tento liek obsahuje 52 mg sodíka v každých 15 ml, čo zodpovedá 3 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka v potrave pre dospelú osobu.

Draslík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v 15 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Súbežné podávanie iných intratekálne podávaných liekov s tofersenom sa nehodnotilo a bezpečnosť týchto kombinácií nie je známa.

Tofersen nie je induktorom ani inhibítorom oxidačného metabolizmu sprostredkovaného CYP450, preto by nemal interferovať s inými liekmi, ktoré interagujú s týmito metabolickými cestami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití tofersenu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách, u ktorých tofersen nie je farmakologicky účinný, nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Neodporúča sa podávať tofersen počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití tofersenu u človeka v období dojčenia. Dostupné farmakodynamické údaje u zvierat preukázali vylučovanie tofersenu do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu tofersenom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o možných účinkoch na fertilitu u ľudí. Štúdie toxicity na zvieratách naznačili, že tofersen nemá zrejme škodlivé účinky na fertilitu samcov alebo samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tofersen má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacientov, u ktorých sa pod vplyvom tofersenu objavia poruchy videnia, je potrebné upozorniť, aby sa vyhli vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Závažné nežiaduce reakcie u pacientov liečených tofersenom boli myelitída (4,1 %), zvýšenie intrakraniálneho tlaku a/alebo papilodém (2,7 %), radikulitída (1,4 %) a aseptická meningitída (1,4 %). Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených tofersenom, ktorým bola podaná dávka 100 mg (n=147), boli bolesť (68,7 %), artralgia (36,7 %), únava (30,6 %), zvýšenie počtu leukocytov v CSF (27,9 %), zvýšenie hladín proteínov v CSF (26,5 %), myalgia (22,4 %) a pyrexia (20,4 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených liekom Qalsody v štúdiu 101 a štúdiu 102

Trieda orgánových systémov (System Organ Class, SOC)	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy nervového systému	Zvýšený počet leukocytov v CSF*	Veľmi časté
	Zvýšená hladina proteínov v CSF	Veľmi časté
	Papilodém†	Časté
	Neuralgia	Časté
	Aseptická meningitída††	Časté
	Radikulitída†	Časté
	Myelitída§	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Veľmi časté
	Myalgia	Veľmi časté
	Svalová a kostrová stuhnutosť	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť**	Veľmi časté
	Únava	Veľmi časté
	Pyrexia	Veľmi časté

* Zvýšený počet leukocytov v CSF zahŕňa preferované termíny zvýšený počet leukocytov a pleocytózu.

† Radikulitída zahŕňa preferované termíny radikulopatiu a lumbálnu radikulopatiu.

‡ Papilodém zahŕňa preferované termíny papilodém a zvýšený intrakraniálny tlak. Pozri diskusiu v časti Opis vybraných nežiaducich reakcií.

§ Myelitída zahŕňa preferované termíny myelitídu, transversálnu myelitídu a neurosarkoidózu. Pozri diskusiu v časti Opis vybraných nežiaducich reakcií.

†† Aseptická meningitída zahŕňa preferované termíny chemickú meningitídu a aseptickú meningitídu. Pozri diskusiu v časti Opis vybraných nežiaducich reakcií.

** Bolesť zahŕňa preferované termíny bolesť, bolesť chrbta a bolesť v končatine.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Postup lumbálnej punkcie

Zaznamenali sa nežiaduce reakcie súvisiace s podávaním tofersenu lumbálnou punkciou. Medzi nežiaduce reakcie často spájané s lumbálnou punkciou patria bolesť hlavy, bolesť chrbta, postpunkčný syndróm, infekcia. Incidencia a závažnosť týchto udalostí boli konzistentné s udalosťami, ktoré sa pri lumbálnej punkcii očakávali.

Myelitída a/alebo radikulitída

V klinických štúdiách hlásili 6 pacienti, ktorým bol podávaný tofersen 100 mg, závažné reakcie myelitídy (4,1 %). Počet dávok tofersenu podaných pred nástupom myelitídy sa pohyboval v rozsahu od 5 do 58 dávok. Štyria pacienti boli symptomatickí a 2 pacienti boli asymptomatickí. Všetkých 6 pacientov malo v súvislosti s reakciou abnormálne nálezy pri zobrazovaní magnetickej rezonanciou (MR). Dvaja pacienti liečbu ukončili a reakcia vymizla. U zvyšných 4 pacientov udalosť nevedla k prerušeniu liečby (pozri časť 4.4).

Dvaja pacienti, ktorým bol podávaný tofersen 100 mg, hlásili závažné reakcie radikulitídy (1,4 %). Počet dávok tofersenu podaných pred nástupom radikulitídy sa pohyboval v rozsahu od 1 do 24 dávok. Obe reakcie boli symptomatické. U jedného pacienta sa vyskytli v súvislosti s reakciou abnormálne nálezy MR a u jedného pacienta bol nález MR normálny. Žiaden pacient liečbu neukončil a reakcie vymizli s následkami u jedného a bez následkov u druhého pacienta (pozri časť 4.4).

Zvýšený intrakraniálny tlak a/alebo papilodém

Štyria pacienti, ktorým bol podávaný tofersen 100 mg, hlásili závažné reakcie zvýšeného intrakraniálneho tlaku a/alebo papilodému (2,7 %). Počet dávok tofersenu podaných pred nástupom zvýšeného intrakraniálneho tlaku a/alebo papilodému sa pohyboval v rozsahu od 7 do 18 dávok. Všetky 4 reakcie zvýšeného intrakraniálneho tlaku a/alebo papilodému boli symptomatické. U štyroch pacientov boli MR bez nálezov, ktoré by súviseli s reakciou. Jedna reakcia nakoniec viedla

k trvalému ukončeniu liečby tofersenom a jedna reakcia viedla k prerušeniu liečby tofersenom. Všetky reakcie boli zvládnuteľné štandardnou zdravotnou starostlivosťou (pozri časť 4.4).

Aseptická alebo chemická meningitída

Dvaja pacienti, ktorým bol podávaný tofersen 100 mg, hlásili závažné reakcie aseptickkej alebo chemickkej meningitídy (1,4 %). Počet dávok tofersenu podaných pred nástupom aseptickkej alebo chemickkej meningitídy sa pohyboval v rozsahu od 5 do 7 dávok. Obe reakcie aseptickkej alebo chemickkej meningitídy boli symptomatické. Jeden pacient mal MR bez nálezu, ktorý by súvisel s reakciou. Jeden pacient liečbu tofersenom ukončil a druhý pacient v liečbe pokračoval.

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách neboli hlásené žiadne prípady predávkovania tofersenom.

V prípade predávkovania je potrebné poskytnúť podpornú lekársku starostlivosť vrátane konzultácie so zdravotníckym pracovníkom a dôkladného sledovania klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na centrálnu nervovú sústavu, ATC kód: **N07XX22**

SOD1-ALS je primárne autozómovo dominantné ochorenie, ktoré postihuje približne 2 % populácie s ALS. Mutácie v géne SOD1 vedú k akumulácii toxickej formy proteínu SOD1. Identifikovaných bolo viac ako 200 jedinečných mutácií SOD1 spojených s ALS, s mediánom trvania ochorenia približne 2,3 roku.

Mechanizmus účinku

Ľudský gén SOD1 kóduje početne sa vyskytujúci dimérický enzým, superoxiddismutázu medi a zinku (Cu/ZnSOD alebo SOD1), ktorá katalyzuje premenu superoxidu (O_2^-) na kyslík (O_2) a peroxid vodíka (H_2O_2). U pacientov s SOD1-ALS vedú mutácie v géne SOD1 k hromadeniu toxickej formy proteínu SOD1, čo spôsobuje poškodenie axónov a neurodegeneráciu.

Tofersen je protismerný oligonukleotid (ASO), ktorý je komplementárny k časti 3' netranslačnej oblasti (3'UTR) mRNA pre ľudský SOD1 a viaže sa na mRNA na základe Watsonovho-Crickovho párovania báz (hybridizáciou). Táto hybridizácia tofersenu s kognátnou mRNA má za následok RNázou-H sprostredkovanú degradáciu mRNA kódujúcu SOD1, čo znižuje mieru syntézy proteínu SOD1.

Farmakodynamické účinky

Celkové množstvo proteínu SOD1 v CSF

Celkové množstvo SOD1 sa meralo v časti C štúdie 101 (VALOR) a v štúdiu 102 ako nepriamy ukazovateľ cieľového naviazania liečiva.

V 28. týždni v časti C štúdie 101 sa pozorovalo zníženie celkového množstva proteínu SOD1 v CSF o 35 % (pomer geometrického priemeru k východiskovej hodnote) v skupine liečenej tofersenom v porovnaní s 2 % poklesom oproti východiskovej hodnote u príslušných pacientov na placebe v ITT

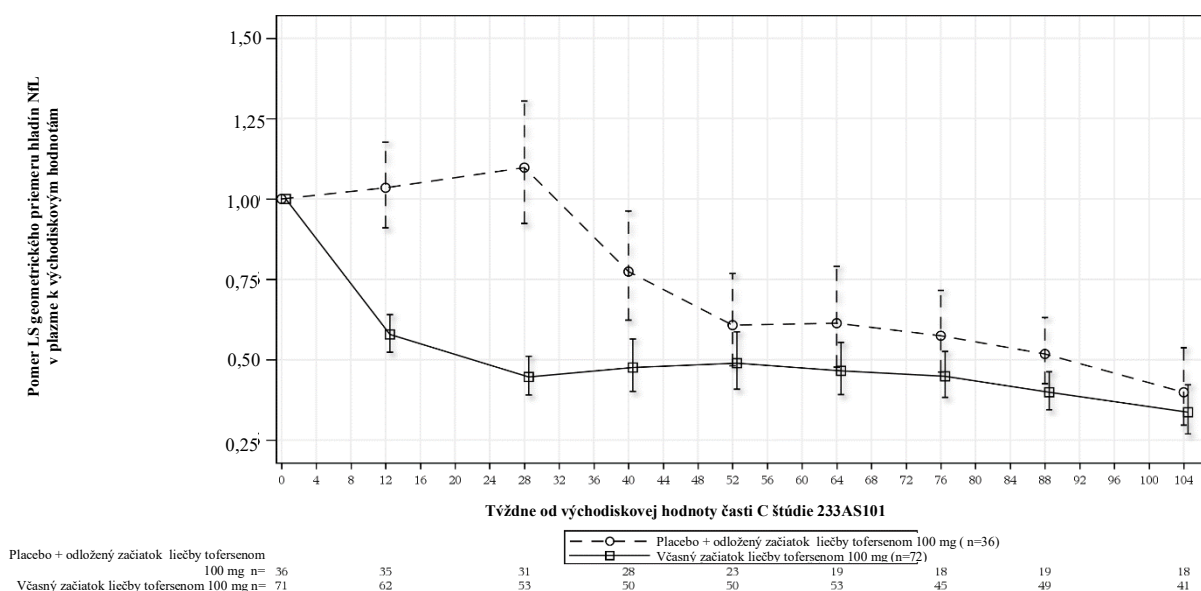
populácii (rozdiel v pomeroch geometrických priemerov pre tofersen a placebo: 34 % (95 % IS: 23 %, 43 %). Celkový obsah SOD1 v CSF klesal približne do 56. dňa, potom sa zníženia v priebehu času ustálili.

Biomarker ľahkých reťazcov neurofilamentov (NfL) v plazme

Množstvo ľahkých reťazcov neurofilamentov (*neurofilament light chain*, NfL) v plazme sa v časti C štúdie 101 (VALOR) a v štúdiu 102 meralo ako marker axonálneho poškodenia a neurodegenerácie.

V 28. týždni v časti C štúdie 101 sa priemerný obsah NfL v plazme znížil o 55 % (pomer geometrického priemeru k východiskovej hodnote) u pacientov liečených tofersenom (ITT) v porovnaní s 12 % zvýšením pri placebe (rozdiel v pomeroch geometrických priemerov pre tofersen a placebo: 60 % (95 % IS: 51 %, 67 %)). Hladiny NfL v plazme klesali približne do 113. dňa, potom sa zníženia v priebehu času ustálili. Zníženia množstva NfL v CSF boli konzistentné v porovnaní so zníženiami pozorovanými v plazme.

Obrázok 1: Časť C štúdie 101 a štúdia 102: upravený pomer geometrického priemeru hladín NfL v plazme k východiskovým hodnotám podľa týždňov štúdie pre ITT populáciu



Skratky: NfL = ľahké reťazce neurofilamentov; ANCOVA = kovariačná analýza; MI = viacnásobná imputácia; LS = metóda najmenších štvorcov.

Poznámka 1: Východisková hodnota je definovaná ako hodnota v deň 1 pred podaním lieku v rámci klinickej štúdie. Ak chýba hodnota v deň 1, ako východisková hodnota sa použije nechýbajúca hodnota (vrátane skríningovej návštevy), ktorá je najbližšie k prvej dávke a ktorá jej predchádza.

Poznámka 2: Hodnoty pod hranicou stanovenia (*below limit of quantitation*, BLQ) sú pri výpočtoch nastavené na polovicu dolnej hranice stanovenia (*lower limit of quantitation*, LLOQ, 4,9 pg/ml). V prípade chýbajúcich údajov sa používa viacnásobná imputácia.

Poznámka 3: Analýza ITT je založená na modeli ANCOVA s prirodzenou logaritmickou transformáciou údajov. Model zahŕňa kovariáty pre príslušnú východiskovú hodnotu, t. j. logaritmickú hodnotu, východiskovú dĺžku ochorenia od nástupu príznakov a použitie riluzolu alebo edaravónu.

Poznámka 4: V tabuľke v dolnej časti je uvedený počet pacientov s pozorovanými nechýbajúcimi údajmi pri každej návšteve.

Elektrofyziológia srdca

Hodnoty EKG v časti C štúdie 101 pre skupinu s tofersenom 100 mg (n = 41) boli podobné ako v skupine s placebom (n = 34). Výskyt abnormalít v záznamoch EKG bol vyšší v skupine s tofersenom v porovnaní so skupinou s placebom, pričom 8 pacientov (11,3 %) vykazovalo maximálne zvýšenie oproti východiskovej hodnote vo vzorci Fridericia (QTcF) > 30 až 60 ms v skupine s tofersenom v porovnaní s 2 pacientmi (5,6 %) v skupine s placebom. Klinický význam tejto nerovnováhy nie je známy. U žiadneho pacienta v skupine s tofersenom alebo placebom sa nezaznamenalo zvýšenie QTcF

oproti východiskovej hodnote o > 60 ms a u žiadneho pacienta sa nezaznamenala maximálna QTcF meraná po začiatku štúdie > 480 ms.

Imunogenita

Protilátky proti lieku (*anti-drug antibodies*, ADA) boli zistené veľmi často. Nebol pozorovaný žiadny dôkaz vplyvu ADA na účinnosť alebo bezpečnosť.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť tofersenu sa hodnotila v 28-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii (časť C štúdie 101) u pacientov vo veku 23 až 78 rokov so slabosťou spôsobenou ALS a mutáciou SOD1 potvrdenou centrálnym laboratóriom. Stoosem (108) pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1 na liečbu tofersenom 100 mg alebo placebom počas 24 týždňov (3 nasycovacie dávky, po ktorých nasledovalo 5 udržiavacích dávok). Hodnotilo sa 42 jedinečných mutácií SOD1, pričom najčastejšie sa vyskytovali p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) a p.His47Arg (n = 5). Pacientom, ktorým bola podávaná stabilná dávka najmenej 30 alebo 60 dní pred začiatkom štúdie, bolo povolené súbežné používanie riluzolu a/alebo edaravónu.

Východiskové charakteristiky ochorenia v celkovej populácii so zámerom liečby (ITT) boli vo všeobecnosti podobné u pacientov liečených tofersenom (n = 72) a pacientov na placebe (n = 36), pričom v skupine s tofersenom bolo celkové východiskové skóre revidovanej funkčnej hodnotiacej škály ALS (*ALS Functional Rating Scale-Revised*, ALSFRS-R) 36,9 (smerodajná odchýlka (SD): 5,9) a v skupine s placebom 37,3 (SD: 5,81). V skupine s tofersenom bol medián času od nástupu symptómov kratší (11,4 mesiaca; rozmedzie: 1,7; 145,7) v porovnaní so skupinou s placebom (14,6 mesiaca; rozmedzie: 2,4; 103,2) a medián východiskovej hladiny NfL v plazme bol vyšší (78,5 pg/ml; rozmedzie: 5 až 329) v porovnaní so skupinou s placebom (64,6 pg/ml; rozmedzie: 8 až 370).

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola zmena od východiskovej hodnoty do 28. týždňa v celkovom skóre ALSFRS-R. Výsledky boli z hľadiska číselných hodnôt priaznivejšie pre tofersen, ale neboli štatisticky významné (ITT populácia: upravený priemerný rozdiel tofersen-placebo [95 % IS]: 1,4 [-1,3; 4,1]). Numericky väčšie rozdiely boli pozorované medzi tofersenom a placebom počas 28 týždňov u pacientov s východiskovými hodnotami NfL nad mediánom [priemerný rozdiel (95 % IS) 3,9, (-1,0; 8,9)] v porovnaní s pacientmi s východiskovými hodnotami NfL pod mediánom [0,6, (-1,3, 4,2)]. Sekundárne klinické výsledky tiež nedosiahli štatistickú významnosť.

Na umožnenie dlhodobého následného sledovania mali pacienti, ktorí dokončili časť C štúdie 101, možnosť zapojiť sa do otvorenej predĺženej štúdie (štúdia 102), v rámci ktorej bolo všetkým pacientom podávaných 100 mg tofersenu. Celkovo bolo do štúdie 102 zaradených 95 (88 %) pacientov, z toho n = 63 zo skupiny s včasným začiatkom (*early start*, ES) liečby (skupina ES: pacienti randomizovaní na tofersen v časti C štúdie 101) a n = 32 zo skupiny s placebom/oneskoreným začiatkom (*delayed start*, DS) liečby (skupina DS: pacienti randomizovaní na placebo v časti C štúdie 101). V čase konečnej integrovanej analýzy dokončilo štúdiu 102 33,3 % (12/36) pacientov v skupine s placebom/oneskoreným začiatkom liečby a 47,2 % (34/72) pacientov v skupine s včasným začiatkom liečby s mediánom možného obdobia následného sledovania naprieč oboma štúdiami 4,9 roka (rozsah: 3,6 až 5,4 roka). Včasné začatie liečby tofersenom (skupina ES) bolo spojené s trendom menšieho poklesu skóre ALSFRS-R, percenta predikovanej hodnoty SVC (*SVC percent-predicted*) a megaskóre HHD v porovnaní s placebom/oneskoreným začatím liečby tofersenom (skupina DS), hoci rozdiely neboli štatisticky významné.

Včasnejšie začatie liečby tofersenom (skupina ES) bolo spojené so zdanlivým znížením rizika úmrtia alebo potreby trvalej ventilácie (HR [95 % IS]: 0,64 [0,28; 1,46]) a so znížením rizika úmrtia (HR [95 % IS]: 0,52 [0,20; 1,36]). Medián času do výskytu udalosti nebolo možné stanoviť vzhľadom na obmedzený počet pozorovaných udalostí. Medzi pacientmi zahrnutými do integrovanej analýzy časti C štúdie 101 a štúdie 102, u ktorých bola vyššia pravdepodobnosť rýchlejšej progresie ochorenia (na základe vyššej východiskovej hladiny NfL v plazme), bol v skupine ES medián času do úmrtia

alebo potreby trvalej ventilácie 253,6 týždňov v porovnaní so 76,0 týždňami v skupine s placebom/oneskoreným začiatkom liečby.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s tofersenom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri ALS (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika jednorazových a viacnásobných dávok tofersenu podávaného intratekálnou injekciou bola stanovená v plazme a CSF dospelých pacientov s ALS s mutáciou SOD1 a v pitvanom tkanive mŕtvych pacientov klinickej štúdie (n = 3).

Absorpcia

Maximálna „trough“ koncentrácia v CSF sa vyskytla pri tretej dávke, ktorá bola poslednou dávkou v nasycovacom období. Pri mesačnom dávkovaní po nasycovacom období nedošlo k takmer žiadnej akumulácii; zdá sa, že pomer akumulácie je menší ako 2-násobok. Tofersen rýchlo prechádza z CSF do systémového obehu, pričom medián času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie (T_{max}) v plazme sa pohybuje od 2 do 6 hodín po intratekálnom (i.t.) podaní. Po mesačnom podávaní udržiavacej dávky nedošlo k akumulácii v ukazovateľoch plazmatickej expozície (C_{max} a AUC).

Distribúcia

Tofersen podávaný intratekálne sa vo veľkej miere distribuoval v CNS a dosiahol terapeutické hladiny v cieľových tkanivách miechy. Medián plazmatickej AUC pri 100 mg (údaje časti C štúdie 101) po prvej dávke bol 13 973,1 ng/ml*h; medián maximálnej plazmatickej koncentrácie (C_{max}), ktorá sa vyskytla v rozmedzí 4-6 hodín po podaní dávky, bol 824,3 ng/ml. Medián distribučného objemu v plazme sa v štúdiách 101 a 102 odhadoval na 48,7 l (124 % CV) a v skupine s dávkou 100 mg bol 43,0 l (123 % CV). Farmakokinetická analýza dokazuje, že intratekálne podaný tofersen je vo veľkej miere distribuovaný do tkanív centrálného nervového systému (CNS) a rýchlo prechádza z CSF do systémového obehu.

Väzba na plazmatické proteíny

Tofersen sa pri klinicky relevantných alebo vyšších plazmatických koncentráciách (0,1 a 3 µg/ml) vo veľkej miere viaže na ľudské plazmatické proteíny ($\geq 98\%$), čo obmedzuje glomerulárnu filtráciu a znižuje elimináciu liečiva močom. Pravdepodobnosť interakcií medzi liekmi v dôsledku kompetície s väzbou na plazmatické proteíny je veľmi nízka.

Biotransformácia

Tofersen sa metabolizuje prostredníctvom hydrolýzy sprostredkovanej exonukleázou (3'- a 5') a nie je substrátom, inhibítorom ani induktorom enzýmov CYP450.

Eliminácia

Predpokladá sa, že hlavnou cestou eliminácie je vylučovanie nezmeneného tofersenu a jeho metabolitov močom. Hoci sa polčas eliminácie v tkanive CNS u ľudí nedá stanoviť, v tkanive CNS opíc makakov sa stanovil priemerný terminálny polčas eliminácie na 31 až 40 dní. Medián

plazmatického klírensu sa u pacientov v štúdiách 101 a 102 odhadoval na 8,20 l/hod (47,3 % CV) a pri dávke 100 mg bol 6,02 l/hod (48,2 % CV).

Linearita/nelinearita

V CSF sa farmakokinetika intratekálne podávaného tofersenu zvyšuje menej ako úmerne k dávke v dávkovom rozmedzí od 20 mg do 100 mg.

V plazme sa farmakokinetika intratekálne podávaného tofersenu zvyšuje viac ako úmerne k dávke v dávkovom rozmedzí od 20 mg do 100 mg.

Imunogenita

Ukázalo sa, že prítomnosť protilátok proti lieku (ADA) znižuje plazmatický klírens o 37,9 %.

Charakteristiky u osobitných skupín pacientov

Staršie osoby

Zo 166 pacientov, ktorým bol v klinických štúdiách podávaný tofersen, bolo celkovo 22 pacientov vo veku 65 rokov a viac, vrátane 2 pacientov vo veku 75 rokov a viac. Medzi týmito pacientmi neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v klinickej farmakokinetike, ale údaje sú obmedzené.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika tofersenu u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neskúmala.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika tofersenu u pacientov s poruchou funkcie pečene sa neskúmala.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenéza

Štúdie karcinogenity s tofersenom neboli vykonané.

Mutagenéza

Z neklinických štúdií genotoxicity (*in vitro* Amesov test bakteriálnej mutagenity, *in vitro* test chromozómovej aberácie a *in vivo* mikronukleárny test na myšiach) nevyplývajú žiadne dôkazy mutagenity tofersenu.

Reprodukčná toxicita

Reprodukčné toxikologické štúdie sa uskutočnili pomocou subkutánneho podávania tofersenu na myšiach a králikoch. V štúdií fertility a embryofetálneho vývoja u myší sa u samcov myší v skupine s vysokou dávkou 30 mg/kg (> 50-násobok expozície u ľudí [AUC] po 100 mg tofersenu) vyskytla minimálna až mierna degenerácia semenotvorných kanálikov, dilatácia semenotvorných kanálikov, retencia spermatocytov, apoptóza epitelových buniek, zvýšený obsah bunkových zvyškov v semenníkoch a hypospermia v nadsemenníkoch. Neboli však zistené žiadne nepriaznivé účinky tofersenu na párenie a fertilitu alebo parametre spermií. U samíc myší nedošlo k úmrtnosti alebo predčasnému pôrodu v súvislosti s tofersenom a neboli zistené žiadne účinky na párenie alebo fertilitu. U myší a králikov neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky súvisiace s tofersenom na embryofetálny vývoj (pri viac ako 40-násobnej expozícii u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí). V perinatálnej/postnatálnej reprodukčnej štúdií na myšiach sa pri najvyššej hodnotenej dávke (30 mg/kg) nezistili žiadne nepriaznivé účinky na samice F0 ani na rast a vývoj mláďat F1. Tofersen bol zistený vo vzorkách mlieka myší u všetkých zvierat, ktorým sa tofersen podával. Tofersen nie je u myší a králikov farmakologicky účinný, čo obmedzuje opodstatnenosť týchto štúdií, pretože škodlivé účinky spojené s down-reguláciou SOD1 v nich nie je možné overiť.

Mikroskopické hodnotenie reprodukčných tkanív samcov aj samíc v 13-týždňových a 39-týždňových toxikologických štúdiách na primátoch (NHP), u ktorých je tofersen farmakologicky účinný, neodhalilo žiadne účinky na reprodukčné tkanivá.

Toxikológia

V toxikologickej štúdii s opakovaným podávaním (9 mesiacov) bolo intratekálne podávanie tofersenu dospelým opiciam makakom vo všeobecnosti dobre tolerované. Výnimkou bola samica v skupine s vysokou dávkou (35 mg; ekvivalent 350 mg na jednu intratekálnu (i.t.) injekciu u ľudí), u ktorej sa po podaní i.t. dávky prejavilo správanie charakterizované ako svalové kŕče, dorzálna flexia hlavy/krku a držanie chrbta ako pri opistotone. Elektroencefalogram (EEG) ukázal neprítomnosť epileptického záchvatu. Hladiny bez pozorovaných nežiaducich účinkov (*no observed adverse effect levels*, NOAEL) v chronických toxikologických štúdiách s opakovanými dávkami boli 150 mg/kg pri subkutánnom podaní u myši a 12 mg pri intratekálnom podaní u 9-mesačných primátov. Pri použití primátov ako najsenzitívnejšieho druhu sa dávka 12 mg prepočíta na ekvivalentnú dávku u ľudí (*human equivalent dose*, HED) 120 mg (na základe prepočtu objemu CSF opice na človeka). Bezpečnostné rozpätie (1,2-násobok) pre i.t. dávky u opíc k i.t. dávkam u ľudí vychádza z prepočítanej HED s prihliadnutím na rozdiel v objeme CSF (približne 10-násobok pri porovnaní človeka a opice). Z tohto dôvodu sa pri dávkach zodpovedajúcich 120 mg u ľudí nezistili žiadne toxické účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydrogénfosforečnan sodný
chlorid draselný
chlorid vápenatý, dihydrát
chlorid horečnatý, hexahydrát
chlorid sodný
dihydrogénfosforečnan sodný, dihydrát
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

60 mesiacov

Podmienky na dočasné uchovávanie

Injekčná liekovka lieku Qalsody v pôvodnom obale sa môže uchovávať až 14 dní pri izbovej teplote (uchovávajúte pri teplote do 30 °C).

Neotvorené injekčné liekovky lieku Qalsody je možné v prípade potreby vybrať z chladničky a opäť do nej vrátiť. Neotvorené injekčné liekovky možno vybrať z pôvodnej škatuľky najviac na 6 hodín denne pri izbovej teplote počas maximálne 6 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na dočasné uchovávanie neotvorených injekčných liekoviek lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 ml injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I s chlórbutylovou kaučukovou zátkou a hliníkovým viečkom s odklopným plastovým krytom.

Qalsody je dostupný v balení obsahujúcom 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pri príprave a intratekálnom podávaní tofersenu sa musí používať aseptická technika. Len pre jednorazové použitie.

Pokyny na prípravu injekčnej liekovky:

- Chladená injekčná liekovka sa má pred podaním nechať zohriať na izbovú teplotu (25 °C) bez použitia vonkajšieho zdroja tepla.
- Injekčná liekovka sa nesmie pretrepávať.
- Qalsody neobsahuje konzervačné látky. Po natiiahnutí do injekčnej striekačky sa má roztok podať okamžite (do 4 hodín od vybratia z chladničky) pri izbovej teplote, inak sa musí zlikvidovať.
- Pred natiiahnutím roztoku z injekčnej liekovky sa má roztok vizuálne skontrolovať. Roztok nesmie obsahovať viditeľné častice. Podávať sa má len číry a bezfarebný až slabo žltý roztok. V opačnom prípade sa injekčná liekovka nesmie použiť.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1783/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. máj 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE
POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII
ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Aby bolo možné ďalej preskúmať, či začatie liečby tofersenom u presymptomatických pacientov s SOD1-ALS môže oddialiť alebo dokonca zabrániť vzniku klinicky manifestovanej ALS (CMALS), držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží konečné výsledky 3. fázy	Do 31. decembra 2028

Popis	Termín vykonania
štúdie u pacientov s klinicky presymptomatickým ochorením SOD1-ALS (štúdia ATLAS 233AS303).	
Aby bolo možné ďalej charakterizovať prežitie špecifické pre jednotlivé varianty, držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne konečné výsledky deskriptívnych integrovaných analýz trvania ochorenia (prežitia) podľa typu variantu <i>SOD1</i> u pacientov liečených tofersenom (štúdie 101/102; registre chorôb) oproti pacientom neliečeným tofersenom (registre chorôb, súbory prírodovedných údajov/literatúra).	Do 30. júna 2027
Na ďalšie vyhodnotenie dlhodobej bezpečnosti tofersenu u pacientov s SOD1-ALS držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná a predloží výsledky observačnej štúdie 233AS401 založenej na registri podľa dohodnutého protokolu.	Každoročne (s každoročným prehodnocovaním)
Aby sa zabezpečilo adekvátne monitorovanie bezpečnosti a účinnosti tofersenu pri liečbe pacientov s SOD1-ALS, držiteľ rozhodnutia o registrácii každoročne predloží aktualizované informácie o akýchkoľvek nových informáciách týkajúcich sa bezpečnosti a účinnosti tofersenu.	Každoročne (s každoročným prehodnocovaním)

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Qalsody 100 mg injekčný roztok
tofersen

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 15 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg tofersenu (6,7 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Hydrogénfosforečnan sodný, chlorid draselný, dihydrát chloridu vápenatého, hexahydrát chloridu horečnatého, chlorid sodný, dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intratekálne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1783/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Qalsody 100 mg injekčný roztok
tofersen
intratekálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

100 mg/15 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Qalsody 100 mg injekčný roztok tofersen

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Qalsody a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Qalsody
3. Ako sa Qalsody podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Qalsody
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Qalsody a na čo sa používa

Qalsody obsahuje liečivo tofersen, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných *protismerné oligonukleotidy*.

Tento liek sa používa u dospelých na liečbu typu *amyotrofickej laterálnej sklerózy* (ALS) vyvolanej mutáciami (zmenami) génu nazývaného *SOD1*.

ALS vyvolaná mutáciami génu *SOD1* je zriedkavý typ ochorenia motorického neurónu, ktoré postihuje nervové bunky v mozgu a mieche. Mutácie génu *SOD1* spôsobujú hromadenie škodlivej formy bielkoviny SOD1. To spôsobuje ničenie motorických neurónov (nervové bunky zodpovedné za vysielanie pokynov do svalov), čo vedie k slabosti a úbytku svalov vrátane tých, ktoré sa používajú na dýchanie a preháňanie.

Qalsody pôsobí tak, že zmierňuje hromadenie bielkoviny SOD1. Tým pomáha predchádzať zničeniu motorických neurónov a môže spomaliť stratu sily vo svaloch.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Qalsody

Qalsody sa nesmie podať

- ak ste **alergický na tofersen** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak sa vás toto týka, **obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru**, predtým, ako začnete s liečbou.

Upozornenia a opatrenia

Po podaní lieku Qalsody lumbálnou punkciou existuje riziko výskytu vedľajších účinkov (pozri časť 3). Môže ísť o bolesť hlavy, bolesť chrbta a infekciu.

Po podaní lieku Qalsody sa vyskytol malý počet hlásení pacientov, u ktorých sa vyvinul zápal miechy (*myelitída*) alebo podráždenie či poškodenie nervových koreňov (*radikulitída*). Počas liečby týmto liekom musíte vedieť tieto príznaky rozpoznať. Pozri *Závažné vedľajšie účinky* v časti 4 tejto písomnej informácie.

U pacientov liečených liekom Qalsody sa vyskytol malý počet hlásení vzniku opuchu zrakového nervu v oku (*papiloedém*) a/alebo zvýšenia tlaku okolo mozgu (*zvýšený vnútrolebečný tlak*). Pozri *Závažné vedľajšie účinky* v časti 4 tejto písomnej informácie.

Vyšetrenia pred liečbou

Pred začatím liečby vám môžu urobiť **vyšetrenie moču** (na kontrolu obličiek) a **vyšetrenie krvi** (na kontrolu správneho zrážania krvi). Je to preto, že iné lieky z tej istej skupiny ako Qalsody môžu mať účinok na obličky a bunky v krvi, ktoré pomáhajú zrážaniu krvi. Tieto vyšetrenia nemusia byť potrebné pri každom podaní lieku Qalsody.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa nemá podávať deťom a dospievajúcim vo veku do 18 rokov. Použitie tohto lieku u pacientov vo veku do 18 rokov sa neskúmalo.

Iné lieky a Qalsody

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať akékoľvek ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám bude podaný tento liek.

Tehotenstvo

Používanie lieku Qalsody sa neodporúča počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

S rozhodnutím, či pokračovať v dojčení alebo začať liečbu liekom Qalsody vám pomôže váš lekár, ktorý zváži možné prínosy liečby v porovnaní s prínosmi dojčenia pre vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, ak pri používaní Qalsody spozorujete zmeny vo videní.

Qalsody obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 52 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každých 15 ml. To sa rovná 3 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Qalsody obsahuje draslík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v každej 15 ml dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

3. Ako sa Qalsody podáva

Odporúčaná dávka tofersenu je 100 mg. Prvé tri dávky sa podávajú v 14-dňových intervaloch v 1. deň, 15. deň a 29. deň liečby. Potom sa Qalsody bude podávať každých 28 dní.

Tento liek sa podáva intratekálne (do moku obklopujúceho miechu) injekciou do dolnej časti chrbta lumbálnou punkciou. Robí sa to zavedením ihly do priestoru okolo miechy. Tento úkon urobí lekár so skúsenosťami s vykonávaním lumbálnych punkcií.

Ako dlho sa Qalsody používa

Lekár s vami prediskutuje, ako dlho budete dostávať Qalsody. Neprerušujte liečbu liekom Qalsody bez toho, aby ste sa vopred poradili so svojim lekárom.

Ak vynecháte injekciu lieku Qalsody

Ak vynecháte dávku lieku Qalsody, obráťte sa na svojho lekára, aby vám ju podal čo najskôr.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Počas podávania lieku Qalsody alebo po ňom sa môžu vyskytnúť vedľajšie účinky súvisiace s lumbálnou punkciou. Vedľajšie účinky môžu zahŕňať bolesť hlavy, bolesť chrbta a infekciu.

Závažné vedľajšie účinky

Najzávažnejšími vedľajšími účinkami pozorovanými u pacientov, ktorým bol podaný Qalsody, boli zápal miechy (*myelitída*) alebo podráždenie a poškodenie nervových koreňov (*radikulitída*). Časté príznaky môžu zahŕňať:

- slabosť
- znecitlivenie
- nezvyčajné pocity (trpnutie)
- bolesť.

Tiež boli hlásené opuch nervu, ktorý spája oči s mozgom (*papiloedém*) a zvýšený tlak okolo mozgu (*zvýšený vnútrolebečný tlak*). Papiloedém môže byť dôsledkom zvýšeného vnútrolebečného tlaku.

Časté príznaky môžu zahŕňať:

- rozmazané videnie
- dvojité videnie
- stratu zraku
- bolesť hlavy.

Hlásený bol zápal blán okolo mozgu a miechy (*aseptická alebo chemická meningitída*). Tento stav nie je spôsobený infekciou. Časté príznaky môžu zahŕňať:

- bolesť hlavy
- horúčku
- stuhnutosť šije
- nevoľnosť
- vracanie.

Ak máte niektorý z vyššie uvedených príznakov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- bolesť (bolesť chrbta, bolesť v rukách alebo nohách)
- pocit únavy
- bolesť svalov a kĺbov
- horúčka
- zvýšenie množstva bielkovín a/alebo počtu bielych krviniek v tekutine, ktorá obklopuje mozog a miechu.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- stuhnutosť svalov
- bolesť nervov vrátane pocitov pálenia, bodania a trpnutia.

Ak si všimnete tieto alebo akékoľvek nové príznaky, ktoré vás znepokojujú, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho **lekára, lekárnika** alebo **zdravotnú sestru**. To sa týka aj akýchkoľvek možných vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v **Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Qalsody

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nepoužívajte tento liek, ak v roztoku spozorujete častice alebo ak kvapalina v injekčnej liekovke nie je číra a bezfarebná.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Injekčná liekovka lieku Qalsody v pôvodnej škatuli sa môže uchovávať až počas 14 dní pri izbovej teplote (uchovávajte pri teplote do 30 °C).

Neotvorené injekčné liekovky lieku Qalsody je možné v prípade potreby vybrať z chladničky a opäť do nej vrátiť. Neotvorené injekčné liekovky možno vybrať z pôvodnej škatule na najviac 6 hodín denne pri izbovej teplote počas maximálne 6 dní.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Qalsody obsahuje

- Liečivo je tofersen.
- Jedna 15 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg tofersenu.
- Jeden ml obsahuje 6,7 mg tofersenu.
- Ďalšie zložky sú hydrogénfosforečnan sodný, chlorid draselný, dihydrát chloridu vápenatého, hexahydrát chloridu horečnatého, chlorid sodný, dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, voda na injekcie.

Ako vyzerá Qalsody a obsah balenia

Qalsody je číry, bezfarebný až slabo žltý injekčný roztok.

Každá škatuľka lieku Qalsody obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22765715

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.