

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Qalsody 100 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 15 ml viala vsebuje 100 mg tofersena.

En ml vsebuje 6,7 mg tofersena.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 15 ml viala vsebuje 52 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna do rumenkasta raztopina s pH od 6,7 do 7,7.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Qalsody je indicirano za zdravljenje odraslih z amiotrofično lateralno sklerozo (ALS), povezano z mutacijo v genu za superoksid dismutazo 1 (SOD1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s tofersenom sme začeti le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem ALS.

Zdravilo Qalsody smejo dajati samo zdravstveni delavci z izkušnjami pri izvajanju lumbalnih punkcij ali drugi pod njihovim nadzorom.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 100 mg tofersena na zdravljenje.

Zdravljenje s tofersenom je treba začeti s 3 polnilnimi odmerki, ki se dajejo v 14-dnevnih presledkih.

Vzdrževalni odmerek je treba nato dajati enkrat na vsakih 28 dni.

Izpuščeni ali odloženi odmerki

Če drugi polnilni odmerek zamudite ali ga izpustite, je treba tofersen uporabiti čim prej, tretji polnilni odmerek pa je treba dati čez 14 dni.

Če tretji polnilni odmerek zamudite ali ga izpustite, je treba tofersen uporabiti čim prej, prvi vzdrževalni odmerek pa je treba dati čez 28 dni.

Če vzdrževalni odmerek zamudite ali ga izpustite, je treba tofersen uporabiti čim prej. Naslednje vzdrževalne odmerke je treba nato dajati enkrat na vsakih 28 dni od zadnjega odmerka.

Trajanje zdravljenja

Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je treba redno preverjati in obravnavati individualno glede na bolnikovo klinično sliko in odziv na zdravljenje.

Posebne populacije

Starejši

Izkušnje z uporabo tofersena pri starejših so omejene. Na podlagi razpoložljivih kliničnih podatkov je pričakovano, da bosta učinkovitost in varnost tofersena podobni kot pri drugih preučevanih starostnih skupinah.

Ni dokazov, da bi bilo treba odmerke tofersena prilagoditi glede na starost.

Ledvična okvara

Tofersena niso preučevali pri bolnikih z ledvično okvaro.

Jetrna okvara

Tofersena niso preučevali pri bolnikih z jetrno okvaro.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Qalsody pri otrocih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Qalsody je namenjeno za intratekalno uporabo z lumbalno punkcijo.

- Intratekalni dostop je priporočljivo zagotoviti pred odstranitvijo plastičnega pokrovčka z viala in pripravo odmerka tofersena.
- Tik pred dajanjem je treba z viala odstraniti plastični pokrovček in na injekcijsko brizgo pritrditi iglo, ki ni namenjena spinalni anesteziji, da se tofersen odvzame iz viala. Igla injekcijske brizge se vstavi v vialo skozi sredino tesnila in iz viala odvzame zahtevani odmerek 15 ml (kar je enakovredno 100 mg).
 - Zdravila Qalsody se ne sme redčiti.
 - Zunanji filtri, vključno z bakterijskimi filtri ali filtri za delce, niso potrebni.
- Pred dajanjem tofersena je priporočljivo z iglo za lumbalno punkcijo odvzeti približno 10 ml likvorja.
- Tofersen se daje v obliki 1 do 3 minute trajajoče intratekalne bolusne injekcije z iglo za lumbalno punkcijo.

Navodila glede postopka priprave:

- Glede na klinično stanje bolnika, se lahko razmisli o sedaciji.
- Glede na klinično stanje bolnika, se lahko za usmerjanje intratekalnega dajanja tofersena razmisli o uporabi slikovnega vođenja.
- Preden se odstrani pokrovček na aluminijastem tesnilu viala, je treba potrditi, da je bolnik pripravljen na dajanje. Neodprto vialo lahko vrnete v hladilnik; za skupni dovoljeni čas shranjevanja neodprte viala v hladilniku glejte poglavje 6.3.
- Da bi se izognili resnim zapletom, povezanih s postopkom, je treba pred in po intratekalni injekciji bolnike oceniti glede morebitnih stanj, povezanih z lumbalno punkcijo.

Po injiciranju se priporoča standardna oskrba po lumbalni punkciji.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Postopek lumbalne punkcije

Pri lumbalni punkciji obstaja tveganje neželenih učinkov (npr. glavobol, bolečine v hrbtu, sindrom po lumbalni punkciji, okužba).

Mielitis in/ali radikulitis

Pri bolnikih, ki so se zdravili s tofersenom, so poročali o resnih primerih mielitisa in radikulitisa. Če se pojavijo simptomi, ki ustrezajo tem neželenim učinkom, je treba začeti diagnostično oceno in zdravljenje v skladu s standardno oskrbo.

Povečan intrakranialni tlak in/ali edem papile

Pri bolnikih, ki so se zdravili s tofersenom, so poročali o resnih primerih povečanega intrakranialnega tlaka in/ali edema papile. Če se pojavijo simptomi, ki ustrezajo tem neželenim učinkom, je treba začeti diagnostično oceno in zdravljenje v skladu s standardno oskrbo.

Trombocitopenija in motnje koagulacije

Po subkutanem ali intravenskem dajanju protismiselnih oligonukleotidov so opazili trombocitopenijo in motnje koagulacije, vključno z akutno hudo trombocitopenijo. Če je klinično indicirano, je pred dajanjem tofersena priporočljivo opraviti laboratorijske preiskave trombocitov in koagulacije.

Ledvična toksičnost

Po subkutanem ali intravenskem dajanju protismiselnih oligonukleotidov so opazili ledvično toksičnost. Če je klinično indicirano, se priporoča testiranje beljakovin v urinu (po možnosti z vzorcem prvega jutranjega urina). Pri vztrajno zvišanih vrednostih beljakovin v urinu je treba razmisliti o nadaljnji oceni.

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje 52 mg natrija na 15 ml, kar je enako 3 % največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Kalij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na 15 ml odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasna uporaba drugih intratekalnih zdravil s tofersenom ni bila ocenjena in varnost teh kombinacij ni znana.

Tofersen ni induktor ali zaviralec oksidativne presnove, ki jo posreduje CYP450, zato naj ne bi vplival na druga zdravila, ki medsebojno delujejo na te presnovne poti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi tofersena pri nosečnicah ni. Študije na živalih, v katerih tofersen ni farmakološko aktiven, ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba tofersena ni priporočljiva pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Podatkov o uporabi tofersena med dojenjem pri ljudeh ni. Razpoložljivi farmakodinamični podatki pri živalih so pokazali izločanje tofersena v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenčka/dojenčka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s tofersenom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o možnih vplivih na sposobnost razmnoževanja pri ljudeh ni. Študije toksičnosti na živalih ne kažejo, da bi imel tofersen škodljive učinke na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tofersen ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike, pri katerih se ob uporabi tofersena pojavijo motnje vida, je treba opozoriti, naj se izogibajo vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Resni neželeni učinki pri udeležencih, ki so prejeli tofersen, so bili mielitis (2,7 %), zvišanje intrakranialnega tlaka in/ali edem papile (2,7 %), radikulitis (1,4 %) in aseptični meningitis (1,4 %). Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali udeleženci, ki so se zdravili s tofersenom, so bili bolečina (66 %), artralgijska (34 %), utrujenost (28,6 %), povečano število levkocitov v likvorju (26,5 %), zvečane vrednosti beljakovin v likvorju (26,5 %), mialgija (19 %) in zvišana telesna temperatura (18,4 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki pri udeležencih, zdravljenih z zdravilom Qalsody v študiji 101 in študiji 102

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni živčevja	povečano število levkocitov v likvorju*	zelo pogosti
	zvečane vrednosti beljakovin v likvorju	zelo pogosti
	edem papile [‡]	pogosti
	nevralgija	pogosti
	aseptični meningitis ^{††}	pogosti
	radikulitis [†]	pogosti
	mielitis [§]	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	zelo pogosti
	mialgija	zelo pogosti
	mišično-skeletna togost	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina ^{††}	zelo pogosti
	utrujenost	zelo pogosti
	zvišana telesna temperatura	zelo pogosti

* Povečano število levkocitov v likvorju vključuje prednostna izraza povečano število levkocitov v likvorju in pleocitoza.

† Radikulitis vključuje prednostna izraza radikulopatija in lumbalna radikulopatija.

‡ Edem papile vključuje prednostna izraza edem papile in zvišan intrakranialni tlak. Glejte diskusijo v poglavju Opis izbranih neželenih učinkov.

§ Mielitis vključuje prednostne izraze mielitis, transverzni mielitis in nevrosarkoidoza. Glejte diskusijo v poglavju Opis izbranih neželenih učinkov.

†† Aseptični meningitis vključuje prednostna izraza kemični meningitis in aseptični meningitis. Glejte diskusijo v poglavju Opis izbranih neželenih učinkov.

‡‡ Bolečina vključuje prednostne izraze bolečina, bolečina v hrbtu in bolečina v okončini.

Opis izbranih neželenih učinkov

Postopek lumbalne punkcije

Ugotovili so neželene učinke, povezane z uporabo tofersena z lumbalno punkcijo. Neželeni učinki, ki so pogosto povezani z lumbalno punkcijo, so glavobol, bolečina v hrbtu, sindrom po lumbalni punkciji, infekcija. Pogostnost in resnost teh dogodkov sta skladni z dogodki, ki jih pričakujemo po lumbalni punkciji.

Mielitis in/ali radikulitis

V kliničnih študijah so 4 udeleženci, ki so prejeli tofersen 100 mg, poročali o resnih reakcijah mielitisa (2,7 %). Število odmerkov tofersena, prejetih pred pojavom mielitisa, je bilo od 5 do 15 odmerkov. Dva udeleženca sta bila simptomatska, 2 pa asimptomatska. Vsi 4 udeleženci so imeli nenormalne izvide slikanja z magnetno resonanco (MRI - magnetic resonance imaging), povezane z dogodkom. Pri dveh udeležencih, ki sta prekinila zdravljenje, je dogodek po prekinitvi zdravljenja izzvenel. Pri preostalih dveh udeležencih dogodek ni povzročil prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Dva udeleženca, ki sta prejela tofersen 100 mg, sta poročala o resnih reakcijah radikulitisa (1,4 %). Število odmerkov tofersena, prejetih pred pojavom radikulitisa, je bilo od 1 odmerka do 24 odmerkov. Obe reakciji sta bili simptomatski. En udeleženec je imel nenormalen izvid MRI, povezan z dogodkom, en udeleženec pa je imel normalen izvid MRI. Noben udeleženec ni prekinil zdravljenja. Reakcije so izzvenele s posledicami pri enem udeležencu in brez posledic pri drugem udeležencu (glejte poglavje 4.4).

Zvišan intrakranialni tlak in/ali edem papile

Štirje udeleženci, ki so prejeli tofersen 100 mg, so poročali o resnih reakcijah zvišanega intrakranialnega tlaka in/ali edema papile (2,7 %). Število odmerkov tofersena, prejetih pred pojavom povišanega intrakranialnega tlaka in/ali edema papile, je bilo od 7 do 18 odmerkov. Vse 4 reakcije zvišanega intrakranialnega tlaka in/ali edema papile so bile simptomatske. Pri štirih udeležencih je bil

izvid MRI brez izsledkov, povezanih z dogodkom. Ena reakcija je nazadnje privedla do trajne prekinitve zdravljenja s tofersenom, ena reakcija pa do začasne prekinitve zdravljenja s tofersenom. Vse reakcije so bile obvladljive s standardno oskrbo (glejte poglavje 4.4).

Aseptični ali kemični meningitis

Dva udeleženca, ki sta prejela tofersen 100 mg, sta poročala o resnih reakcijah aseptičnega ali kemičnega meningitisa (1,4 %). Število odmerkov tofersena, prejetih pred pojavom aseptičnega ali kemičnega meningitisa, je bilo od 5 do 7 odmerkov. Obe reakciji aseptičnega ali kemičnega meningitisa sta bili simptomatski. Pri enem udeležencu je bil izvid MRI brez izsledkov, povezanih z dogodkom. En udeleženec je prenehal zdravljenje s tofersenom, drugi pa ne.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja, povezanih s tofersenom.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba zagotoviti podporno zdravstveno oskrbo, vključno s posvetovanjem z zdravstvenim delavcem in natančnim opazovanjem kliničnega stanja bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje, oznaka ATC: **N07XX22**

SOD1-ALS je primarno avtosomno dominantna bolezen, ki prizadene približno 2 % populacije z ALS. Mutacije v genu SOD1 povzročijo kopičenje toksične oblike proteina SOD1. Ugotovljenih je bilo več kot 200 edinstvenih mutacij SOD1, povezanih z ALS, z mediano trajanja bolezni približno 2,3 leta.

Mehanizem delovanja

Človeški gen SOD1 kodira velike količine dimernega encima, imenovanega baker/cink superoksid dismutaza (Cu/ZnSOD ali SOD1), ki katalizira transmutacijo superoksida (O_2^-) v kisik (O_2) in vodikov peroksid (H_2O_2). Pri bolnikih s SOD1-ALS mutacije v genu SOD1 povzročijo kopičenje toksične oblike proteina SOD1, kar povzroči poškodbe aksonov in nevrodegeneracijo.

Tofersen je protismiselni oligonukleotid (ASO - antisense oligonucleotide), ki je komplementaren delu 3' neprevedene regije (3'UTR) mRNA za človeški SOD1 in se veže na mRNA po Watson-Crickovem pravilu baznih parov (hibridizacija). Ta hibridizacija tofersena s sorodno mRNA povzroči razgradnjo mRNA za SOD1, ki jo posreduje RNaza-H, kar zmanjša količino sinteze proteinov SOD1.

Farmakodinamični učinki

Skupna vrednost proteina SOD1 v likvorju

Skupno vrednost SOD1 v likvorju so merili v študijah 101, del C (VALOR) in 102 kot posredno merilo stopnje, do katere se učinkovina veže na svojo tarčo.

V študiji 101, del C, so v 28. tednu pri skupini, ki je prejela tofersen, opazili 35-odstotno zmanjšanje skupne vrednosti proteina SOD1 v likvorju (razmerje geometrijskih sredin glede na izhodiščno vrednost) v primerjavi z 2-odstotnim zmanjšanjem glede na izhodiščno vrednost pri

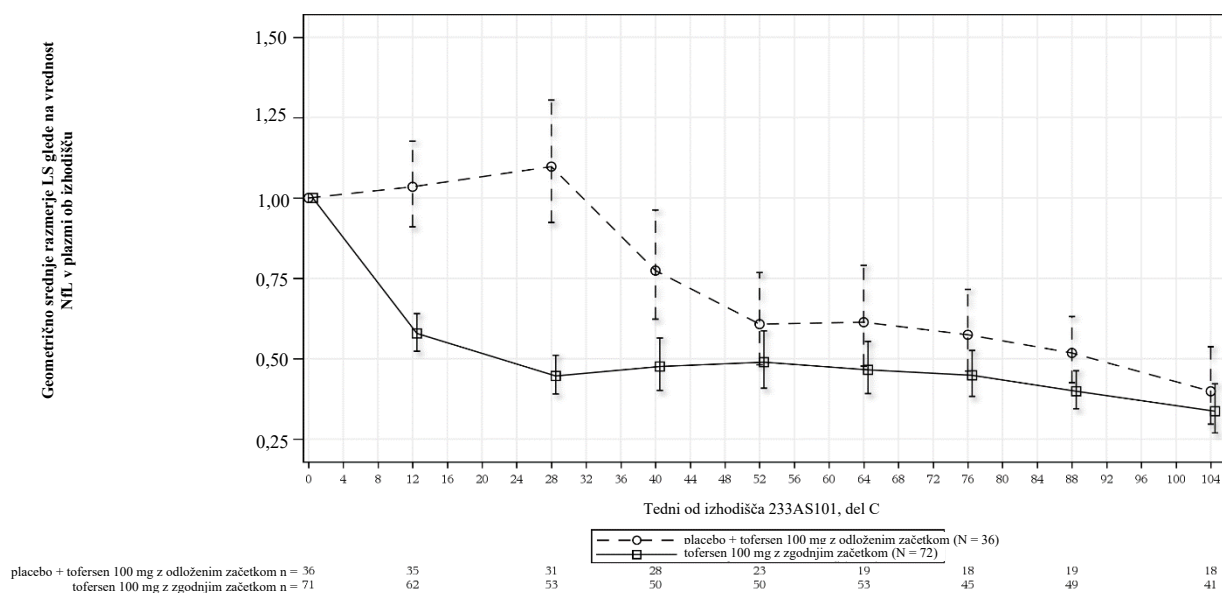
ustreznih udeležencih, ki so v populaciji ITT prejeli placebo (razlika v razmerjih geometrijskih sredin za tofersen v primerjavi s placebom: 34 % (95-% IZ: 23 %; 43 %)). Skupna vrednost SOD1 v likvorju se je zmanjševala do približno 56. dne, nato pa se je zmanjšanje ohranilo skozi čas.

Biomarker plazemska lahka veriga nevofilamentov (NfL)

Plazemsko lahko verigo nevofilamentov (NfL - neurofilament light chain) so merili v študijah 101, del C (VALOR) in 102 kot marker aksonske poškodbe in nevrodegeneracije.

V študiji 101, del C, se je v 28. tednu pri udeležencih, ki so prejeli tofersen (ITT), povprečna plazemska NfL zmanjšala za 55 % (razmerje geometrijskih sredin glede na izhodiščno vrednost), medtem ko se je v skupini s placebom povečala za 12 % (razlika v razmerjih geometrijskih sredin za tofersen v primerjavi s placebom: 60 % (95-% IZ: 51 %; 67 %)). Vrednosti NfL v plazmi so se zmanjševale do približno 113. dne, nato pa se je zmanjšanje ohranilo skozi čas. Zmanjšanje NfL v likvorju je bilo skladno z zmanjšanjem, ki so ga opazili v plazmi.

Slika 1: Študija 101, del C: prilagojeno razmerje geometrijskih sredin plazemske NfL glede na izhodiščne vrednosti po tednih študije za populacijo ITT



Okrajšave: NfL = lahka veriga nevofilamentov; ANCOVA = analiza kovariance (analysis of covariance); MI = večkratna imputacija; LS = najmanjši kvadrat (least square).

Opomba 1: Izhodišče je opredeljeno kot vrednost na 1. dan pred klinično študijo zdravila. Če vrednost prvega dne manjka, se kot izhodiščna vrednost uporabi vrednost (vključno s presejalnim obiskom), ki je najbližja prvemu odmerku in je bila izmerjena pred njim.

Opomba 2: Vrednosti pod mejo določljivosti (BLQ - below limit of quantitation) so pri izračunih nastavljene na polovico spodnje meje določljivosti (LLOQ - lower limit of quantitation, 4,9 pg/ml). Za manjkajoče podatke se uporablja večkratna imputacija.

Opomba 3: Analiza ITT temelji na modelu ANCOVA z naravno logaritemsko transformacijo podatkov. Model vključuje sopspremenljivke za ustrezno izhodiščno vrednost, tj. logaritemsko vrednost, izhodiščno trajanje bolezni od začetka simptomov in uporabo riluzola ali edaravona.

Opomba 4: V spodnji tabeli je predstavljeno število udeležencev z nemanjkajočimi opazovanimi podatki pri vsakem obisku.

Elektrofiziologija srca

V študiji 101, del C so bile meritve EKG in vrednosti v skupini s tofersenom 100 mg (n = 41) podobne kot v skupini s placebom (n = 34). Pojavnost nepravilnosti pri meritvah EKG je bila večja v skupini s tofersenom v primerjavi s skupino s placebom. Pri 8 udeležencih (11,3 %) v skupini s tofersenom je bilo, v primerjavi z 2 udeležencema (5,6 %) v skupini s placebom, ugotovljeno največje povečanje od izhodiščne vrednosti v Fridericijevi formuli (QTcF) > 30 do 60 ms. Klinični pomen tega neravnovesja ni znan. Pri nobenem udeležencu v skupini s tofersenom ali placebom se interval QTcF v primerjavi z izhodiščno vrednostjo ni povečal za več kot 60 ms. Pri nobenem udeležencu interval QTcF po izhodiščni vrednosti ni bil večji od 480 ms.

Imunogenost

Zelo pogosto so bila zaznana protitelesa proti zdravilu (ADA – anti-drug antibodies). Dokazov o vplivu ADA na učinkovitost ali varnost niso opazili. Vendar pa je podatkov še vedno malo.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost tofersena je bila ocenjena v 28-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji (študija 101, del C) pri udeležencih, starih od 23 do 78 let, z oslabelostjo zaradi ALS in mutacijo SOD1, potrjeno v centralnem laboratoriju. Sto osem (108) udeležencev je bilo naključno izbranih v razmerju 2:1 za zdravljenje s tofersenom 100 mg ali placebom 24 tednov (3 polnilni odmerki, ki jim je sledilo 5 vzdrževalnih odmerkov). Ocenjenih je bilo dvainštirideset (42) edinstvenih mutacij SOD1, med katerimi so bile najpogostejše p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) in p.His47Arg (n = 5). Sočasna uporaba riluzola in/ali edaravona je bila dovoljena udeležencem, ki so prejeli stabilen odmerek riluzola vsaj 30 dni oziroma stabilen odmerek edaravona vsaj 60 dni pred začetkom študije.

Izhodiščne značilnosti bolezni v celotni populaciji z namenom zdravljenja (ITT) so bile na splošno podobne pri udeležencih, zdravljenih s tofersenom (n = 72), in udeležencih, ki so prejeli placebo (n = 36), z izhodiščno skupno oceno po Dopolnjeni funkcijski ocenjevalni lestvici za bolnike z ALS (ALSFRS-R - ALS Functional Rating Scale-Revised) 36,9 (SD: 5,9) v skupini s tofersenom in 37,3 (SD: 5,81) v skupini s placebom. Skupina s tofersenom je imela krajši mediani čas od pojava simptomov (11,4 meseca; razpon: 1,7; 145,7) v primerjavi s skupino s placebom (14,6 meseca; razpon: 2,4; 103,2) in višjo mediano izhodiščno raven plazemske NfL (78,5 pg/ml; razpon 5 do 329) v primerjavi s skupino s placebom (64,6 pg/ml; razpon: 8 do 370).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba skupnega rezultata na lestvici ALSFRS-R od izhodiščne vrednosti do 28. tedna. Rezultati so bili številčno ugodnejši za tofersen, vendar niso bili statistično značilni (populacija ITT: prilagojena povprečna razlika med tofersenom in placebom [95-% IZ]: 1,4 [-1,3; 4,1]). Številčno večje razlike med tofersenom in placebom so po 28 tednih opazili pri bolnikih z izhodiščnimi vrednostmi NfL nad mediano [povprečna razlika (95-% IZ) 3,9 (-1,0; 8,9)] v primerjavi z bolniki z izhodiščnimi vrednostmi NfL pod mediano [0,6 (-1,3; 4,2)]. Sekundarni klinični rezultati prav tako niso bili statistično značilni.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s tofersenom za vse podskupine pediatrične populacije z ALS (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika posamičnih in večkratnih odmerkov tofersena, danega z intratekalno injekcijo, je bila opredeljena v plazmi in likvorju odraslih udeležencev z ALS z mutacijo SOD1 ter v tkivu iz obdukcij umrlih udeležencev klinične študije (n = 3).

Absorpcija

Maksimalno najmanjšo koncentracijo v likvorju je dosegel pri tretjem odmerku, ki je bil zadnji odmerek v polnilnem obdobju. Pri mesečnem odmerjanju po polnilni fazi je bilo kopičenje majhno ali ga ni bilo (razmerje kopičenja je manj kot 2-kratno). Tofersen iz likvorja hitro pride v sistemski obtok, mediani čas do največje koncentracije (T_{max}) v plazmi znaša od 2 do 6 ur po intratekalnem (i.t.)

dajanju. Po mesečnem vzdrževalnem odmerjanju ni prišlo do kopičenja pri meritvah plazemske izpostavljenosti (C_{max} in AUC).

Porazdelitev

Po intratekalnem dajanju se je tofersen obsežno porazdelil po centralnem živčnem sistemu in dosegel terapevtsko raven v ciljnih tkivih hrbtenjače. Mediana vrednost AUC v plazmi pri 100 mg (podatki iz študije 101, del C) po prvem odmerku je bila 13973,1 ng/ml*h; mediana največje plazemske koncentracije (C_{max}) pa je bila 824,3 ng/ml in se je pojavila 4-6 ur po odmerku. V študijah 101 in 102 je bila mediana volumna porazdelitve v plazmi ocenjena na 50,9 l (119 % KV), v skupini z odmerkom 100 mg pa na 40,67 l (130 % KV). Analiza farmakokinetike kaže, da se intratekalno (i.t.) uporabljen tofersen obsežno porazdeli v tkivih centralnega živčnega sistema (CNS) in hitro preide iz likvorja v sistemski obtok.

Vezava na plazemske beljakovine

Tofersen se pri klinično pomembnih ali večjih plazemskih koncentracijah (0,1 in 3 µg/ml) močno veže na človeške plazemske beljakovine (≥ 98 %), kar omejuje glomerulno filtracijo in zmanjšuje izločanje učinkovine z urinom. Verjetnost medsebojnega delovanja zdravil zaradi tekmovanja za vezavo na plazemske beljakovine je zelo majhna.

Biotransformacija

Tofersen se presnavlja s hidrolizo, posredovano z eksonukleazo (3'- in 5'), in ni substrat za encime CYP450 ali njihov inhibitor oziroma induktor.

Izločanje

Pričakuje se, da se nespremenjeni tofersen in njegovi presnovki primarno izločajo z urinom. Čeprav pri ljudeh ni mogoče izmeriti razpolovnega časa v tkivu CNS, so v tkivu CNS opic vrste cynomolgus izmerili povprečni končni razpolovni čas izločanja, ki je znašal 31 do 40 dni. V študijah 101 in 102 je bila mediana plazemskega očistka ocenjena na 8,32 l/h (60,6 % KV), pri odmerku 100 mg pa na 5,73 l/h (60 % KV).

Linearnost/nelinearnost

V likvorju se farmakokinetika intratekalno uporabljenega tofersena pri odmerkih od 20 mg do 100 mg poveča manj kot sorazmerno z odmerkom.

V plazmi se farmakokinetika intratekalno uporabljenega tofersena pri odmerkih od 20 mg do 100 mg poveča več kot sorazmerno z odmerkom.

Imunogenost

Kaže, da prisotnost protiteles proti zdravilu (ADA) zmanjšuje plazemski očistek za 28,0 %.

Značilnosti pri posebnih populacijah bolnikov

Starejši

Od 166 bolnikov, ki so v kliničnih študijah prejeli tofersen, je bilo 22 bolnikov starih 65 let in več, vključno z dvema bolnikoma, starima 75 let in več. Med temi bolniki niso opazili splošnih razlik v klinični farmakokinetiki, vendar so podatki omejeni.

Ledvična okvara

Farmakokinetike tofersena pri bolnikih z ledvično okvaro niso preučevali.

Jetrna okvara

Farmakokinetike tofersena pri bolnikih z jetrno okvaro niso preučevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogeneza

Študij rakotvornosti s tofersenom niso izvedli.

Mutageneza

Na podlagi nekliničnih študij genotoksičnosti (*in vitro* Amesova bakterijska mutagenost, *in vitro* kromosomska aberacija in *in vivo* mikronukleusni testi na miših) ni dokazov, da je tofersen mutagen.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so izvedli s subkutanim dajanjem tofersena mišim in kuncem. V študiji plodnosti in razvoja zarodka in ploda pri miših so mišji samci v skupini z velikim odmerkom 30 mg/kg (> 50-krat večja izpostavljenost človeka [AUC] po 100 mg tofersena) imeli minimalno do blago degeneracijo semenovoda, dilatacijo semenovoda, zadrževanje spermatid, apoptozo epitelijskih celic, povečano količino celičnega drobirja v testisih in hipospermijo v obmodku. Vendar tofersen ni imel neželenih učinkov na parjenje in plodnost ali parametre sperme. Pri mišjih samicah tofersen ni povzročil smrtnosti ali predčasnega kotenja, prav tako ni vplival na parjenje ali plodnost. Pri miših in kuncih (pri izpostavljenosti, ki je več kot 40-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh po največjem priporočenem odmerku za človeka) niso opazili škodljivih učinkov tofersena na razvoj zarodka in ploda. V perinatalni/postnatalni študiji razmnoževanja na miših pri največjem ocenjenem odmerku (30 mg/kg) ni bilo neželenih učinkov na samice F0 ali na rast in razvoj mladičev F1. Tofersen so potrdili v vzorcih mišjega mleka pri vseh živalih, ki so jim odmerili tofersen. Tofersen ni farmakološko aktiven pri miših in kuncih, kar omejuje veljavnost teh študij, saj v njih ni mogoče oceniti škodljivih učinkov, povezanih z zmanjšano aktivnostjo SOD1.

Mikroskopska ocena reproduktivnih tkiv samcev in samic v 13-tedenskih in 39-tedenskih toksikoloških študijah na nehumanih primatih (NHP - non-human primate), v katerih je tofersen farmakološko aktiven, ni pokazala učinkov na reproduktivna tkiva.

Toksikologija

V toksikološki študiji s ponovljenimi odmerki (9 mesecev) so odrasle opice vrste cynomolgus intratekalno dajanje tofersena na splošno dobro prenašale. Izjema je bila samica iz skupine z velikim odmerkom (35 mg; kar pri ljudeh ustreza 350 mg na i.t. injekcijo), pri kateri je bilo vedenje po intratekalnem odmerjanju opisano kot mišični krči, dorzifleksija glave/vratu ter drža, podobna kot pri opistotonusu, z upognjenostjo trupa nazaj. Elektroencefalogram (EEG) je pokazal odsotnost epileptičnega napada. Ravni brez opaženega škodljivega učinka (NOAELs - no observed adverse effect levels) v kroničnih toksikoloških študijah s ponovljenimi odmerki sta bili 150 mg/kg pri subkutanim dajanju mišim in 12 mg pri intratekalnem dajanju 9-mesečnim nehumanim primatom. Pri nehumanem primatu kot najobčutljivejši vrsti se odmerek 12 mg pretvori v ekvivalentni odmerek za človeka (HED - human equivalent dose), ki znaša 120 mg (na podlagi preračunavanja volumna likvorja med opico in človekom). Varnostna meja (1,2-kratna) za i.t. odmerke pri opicah glede na i.t. odmerke pri ljudeh temelji na pretvorjenem HED z upoštevanjem razlike v volumnu likvorja (približno 10-kratna razlika med ljudmi in opicami). Pri odmerkih, enakovrednih odmerkom 120 mg pri ljudeh, niso opazili toksičnih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
kalijev klorid
kalcijev klorid dihidrat
magnezijev klorid heksahidrat
natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

42 mesecev

Pogoji začasnega shranjevanja

Viala zdravila Qalsody se lahko v originalni ovojnini shranjuje do 14 dni pri sobni temperaturi (shranjujte pri temperaturi do 30 °C).

Neodprte viala zdravila Qalsody je mogoče po potrebi vzeti iz hladilnika in jih vanj vrniti. Neodprte viala je mogoče jemati iz originalne ovojnine največ 6 dni in jih shranjevati pri sobni temperaturi za največ 6 ur na dan.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje začasnega shranjevanja neodprtih vial zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20 ml viala iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz klorobutilne gume in aluminijasto prekrivno zaporko s snemljivim plastičnim gumbom.

Zdravilo Qalsody je na voljo v pakiranju z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Pri pripravi in intratekalnem dajanju tofersena je treba uporabljati aseptično tehniko. Samo za enkratno uporabo.

Navodila za pripravo viala:

- Pred uporabo ohlajeno vialo pustite, da se segreje na sobno temperaturo (25 °C) brez uporabe zunanjih virov toplote.
- Viala ne smete stresati.
- Zdravilo Qalsody ne vsebuje konzervansov. Ko raztopino potegnete v injekcijsko brizgo, jo je treba takoj uporabiti (v 4 urah po odstranitvi iz hladilnika) pri sobni temperaturi, v nasprotnem primeru jo je treba zavreči.

- Preden raztopino z brizgo potegnete iz vial, jo je treba vizualno pregledati. Raztopina ne sme vsebovati vidnih delcev. Uporabiti smete samo bistro in brezbarvno do rahlo rumeno raztopino. V nasprotnem primeru vial ne smete uporabiti.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1783/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. maj 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za podrobnejšo opredelitev dolgoročne učinkovitosti in varnosti tofersena pri zdravljenju SOD1-ALS mora imetnik dovoljenja za	30. september 2025

promet z zdravilom predložiti končne rezultate dolgoročne podaljšane študije, ki je v teku (študija 233AS102).	
Za podrobnejšo opredelitev ali lahko uvedba tofersena pri predsimptomatskih bolnikih s SOD1-ALS odloži ali celo prepreči nastanek klinično izraženega ALS (CMALS - clinically manifested ALS) mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne rezultate študije faze 3 pri bolnikih s klinično predsimptomatskim SOD1-ALS (študija ATLAS 233AS303).	31. december 2028
Za nadaljnjo opredelitev preživetja, specifičnega za posamezne različice, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne rezultate deskriptivnih integriranih analiz trajanja bolezni (preživetja) glede na vrsto različice <i>SOD1</i> pri bolnikih, zdravljenih s tofersenom (študiji 101/102; registri bolezni) v primerjavi z bolniki, ki se ne zdravijo s tofersenom (registri bolezni, nabori podatkov o naravnem poteku bolezni/literatura).	30. junij 2027
Za nadaljnjo oceno dolgoročne varnosti tofersena pri bolnikih s SOD1-ALS mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate študije 233AS401, ki temelji na opazovalnem registru, v skladu z dogovorjenim protokolom.	Enkrat na leto (z vsakoletno ponovno oceno).
Da bo zagotovljeno ustrezno spremljanje varnosti in učinkovitosti tofersena pri zdravljenju bolnikov s SOD1-ALS, bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom vsako leto posodabljal vse nove informacije v zvezi z varnostjo in učinkovitostjo tofersena.	Enkrat na leto (z vsakoletno ponovno oceno).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONSKA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Qalsody 100 mg raztopina za injiciranje
tofersen

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 15 ml viala vsebuje 100 mg tofersena (6,7 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev hidrogenfosfat, kalijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, magnezijev klorid heksahidrat, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intratekalna uporaba
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1783/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Qalsody 100 mg raztopina za injiciranje
tofersen
intratekalna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg/15 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Qalsody 100 mg raztopina za injiciranje tofersen

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden dobite to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Qalsody in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Qalsody
3. Kako se daje zdravilo Qalsody
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Qalsody
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Qalsody in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Qalsody vsebuje učinkovino tofersen, ki spada v skupino zdravil, znanih kot *protismiselni oligonukleotidi*.

To zdravilo se uporablja pri odraslih za zdravljenje vrste *amiotrofične lateralne skleroze* (ALS), ki jo povzročajo mutacije (spremembe) gena, imenovanega SOD1 (superoksid dismutaza 1).

ALS, ki jo povzročajo mutacije gena *SOD1*, je redka vrsta bolezni motoričnega nevrona, ki vpliva na živčne celice v možganih in hrbtenjači. Mutacije v genu SOD1 povzročijo kopičenje strupene oblike beljakovine SOD1. To povzroči propad motoričnih nevronov (živčnih celic, odgovornih za pošiljanje navodil v mišice), zaradi česar oslabijo in propadajo mišice, vključno s tistimi, ki se uporabljajo za dihanje in požiranje.

Zdravilo Qalsody deluje tako, da zmanjšuje kopičenje beljakovine SOD1. To pomaga preprečiti propadanje motoričnih nevronov in lahko upočasni izgubo mišične moči.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Qalsody

Zdravila Qalsody se vam ne sme dati

- če ste **alergični na tofersen** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če to velja za vas, se pred začetkom zdravljenja **posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro**.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Po dajanju zdravila Qalsody z lumbalno punkcijo obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov (glejte poglavje 3). Ti lahko vključujejo glavobole, bolečine v hrbtu in okužbo.

Po uporabi zdravila Qalsody so poročali o majhnem številu primerov, ko je pri bolnikih prišlo do vnetja hrbtenjače (*mielitis*) ali draženja ali poškodbe živčnih korenin (*radikulitis*). Med zdravljenjem s tem zdravilom morate poznati te simptome. Glejte poglavje 4 tega navodila, *Resni neželeni učinki*.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Qalsody, so poročali o majhnem številu primerov otekanja vidnega živca v očesu (*edem papile*) in/ali povečanja tlaka okoli možganov (povečan intrakranialni tlak). Glejte poglavje 4 tega navodila, *Resni neželeni učinki*.

Preiskave pred zdravljenjem

Pred začetkom zdravljenja boste morda morali opraviti **urinski test** (preverjanje delovanja ledvic) in **krvni test** (preverjanje pravilnega strjevanja krvi). Razlog je v tem, da lahko druga zdravila iz iste skupine kot zdravilo Qalsody vplivajo na ledvice in na celice v krvi, ki pomagajo pri strjevanju krvi. Ti testi morda ne bodo potrebni vsakič, ko boste dobili zdravilo Qalsody.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Uporaba tega zdravila pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni bila raziskana.

Druga zdravila in zdravilo Qalsody

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Nosečnost

Uporaba zdravila Qalsody med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljiva.

Dojenje

Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali nadaljujete z dojenjem ali začnete zdravljenje z zdravilom Qalsody. Zdravnik bo preučil morebitne koristi zdravljenja za vas v primerjavi s koristmi dojenja za vašega otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo lahko vpliva na sposobnost vožnje ali uporabe strojev.

Ne vozite in ne uporabljajte strojev, če opazite spremembo vida pri uporabi zdravila Qalsody.

Zdravilo Qalsody vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 52 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na 15 ml. To je enako 3 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

Zdravilo Qalsody vsebuje kalij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na 15 ml odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

3. Kako se daje zdravilo Qalsody

Priporočeni odmerek tofersena je 100 mg. Prvi trije odmerki bodo dani v 14-dnevnih presledkih, in sicer 1. dan, 15. dan in 29. dan zdravljenja. Zdravilo Qalsody se nato daje vsakih 28 dni.

To zdravilo se daje z intratekalnim (v tekočino okoli hrbtenjače) injiciranjem v spodnji del hrbta z lumbalno punkcijo. To poteka tako, da se v prostor okoli hrbtenjače vstavi igla. To bo opravil zdravnik, ki ima izkušnje z lumbalnimi punkcijami.

Kako dolgo se zdravilo Qalsody uporablja

Zdravnik se bo z vami pogovoril, kako dolgo boste morali prejemati zdravilo Qalsody. Ne prekinite zdravljenja z zdravilom Qalsody, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Če izpustite injekcijo zdravila Qalsody

Če izpustite odmerek zdravila Qalsody, se posvetujte z zdravnikom, da odmerek čim prej nadomestite.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki, povezani z lumbalno punkcijo, se lahko pojavijo med dajanjem zdravila Qalsody ali po njem. Neželeni učinki lahko vključujejo glavobol, bolečine v hrbtu in okužbo.

Resni neželeni učinki

Najresnejši neželeni učinki, opaženi pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Qalsody, so bili vnetje hrbtenjače (*mielitis*) ali draženje in poškodba živčnih korenin (*radikulitis*). Pogosti simptomi lahko vključujejo:

- šibkost,
- omrtvičenost,
- nenormalne občutke (mravljinčenje),
- bolečino.

Poročali so tudi o otekanju živca, ki povezuje oči z možgani (*edem papile*), in povečanem tlaku okoli možganov (povečan intrakranialni tlak). Edem papile je lahko posledica povečanega intrakranialnega tlaka. Pogosti simptomi lahko vključujejo:

- zamegljen vid,
- dvojni vid,
- izgubo vida,
- glavobol.

Poročali so o vnetju ovojnic možganov in hrbtenjače (*aseptični ali kemični meningitis*). To ni posledica okužbe. Pogosti simptomi lahko vključujejo:

- glavobol,
- zvišano telesno temperaturo,
- togost vratu,
- siljenje na bruhanje (navzeo),
- bruhanje.

Če imate katerega od zgoraj naštetih simptomov, **o tem takoj obvestite svojega zdravnika.**

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (*pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov*):

- bolečine (bolečine v hrbtu, rokah ali nogah),
- občutek utrujenosti,
- bolečine v mišicah in sklepih,
- zvišana telesna temperatura,
- povečanje vrednosti beljakovin in/ali belih krvnih celic v tekočini, ki obdaja možgane in hrbtenjačo.

Pogosti (*pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov*):

- mišična togost,

- bolečine v živcih, vključno s pekočim občutkom, zbadanjem in občutki mravljinčenja.

Zdravniku povejte, če opazite katerega od teh ali novih simptomov, ki vas skrbijo.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z **zdravnikom, farmacevtom** ali **medicinsko sestro**. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Qalsody

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne uporabljajte tega zdravila, če v raztopini opazite delce ali če tekočina v viali ni bistra in brezbarvna.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Viala zdravila Qalsody se lahko v originalni ovojnini shranjuje do 14 dni pri sobni temperaturi (shranjujte pri temperaturi do 30 °C).

Neodprte viala zdravila Qalsody je mogoče po potrebi vzeti iz hladilnika in jih vanj vrniti. Neodprte viala je mogoče jemati iz originalne ovojnine največ 6 dni in jih shranjevati pri sobni temperaturi največ 6 ur na dan.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Qalsody

- Učinkovina je tofersen.
- Ena 15 ml viala vsebuje 100 mg tofersena.
- En ml vsebuje 6,7 mg tofersena.
- Druge sestavine zdravila so natrijev hidrogenfosfat, kalijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, magnezijev klorid heksahidrat, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, voda za injekcije.

Izgled zdravila Qalsody in vsebina pakiranja

Zdravilo Qalsody je bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina za injiciranje.

Vsaka škatla zdravila Qalsody vsebuje eno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: + 30 210 8771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

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

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.