

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Qalsody 100 mg otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 15 ml sadrži 100 mg tofersena.

Jedan ml sadrži 6,7 mg tofersena.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna bočica od 15 ml sadrži 52 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

Bistra i bezbojna do blago žuta otopina, pH od 6,7 do 7,7.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Qalsody je indiciran za liječenje odraslih s amiotrofičnom lateralnom sklerozom (ALS) povezanom s mutacijom u genu za superoksid dismutazu 1 (*SOD1*).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje tofersenom smije započeti samo liječnik s iskustvom u liječenju ALS-a.

Qalsody moraju primjenjivati, ili primjenu nadzirati, zdravstveni radnici iskusni u izvođenju lumbalne punkcije.

Doziranje

Preporučena doza iznosi 100 mg tofersena po terapiji.

Liječenje tofersenom treba započeti primjenom 3 udarne doze u razmacima od 14 dana.

Nakon toga primjenjuje se doza održavanja jednom svakih 28 dana.

Propuštena ili zakašnjela primjena doze

Ako se propusti druga udarna doza ili zakasni s njezinom primjenom, tofersen treba primijeniti što prije, a treću udarnu dozu treba primijeniti 14 dana kasnije.

Ako se propusti treća udarna doza ili zakasni s njezinom primjenom, tofersen treba primijeniti što prije, a prvu dozu održavanja treba primijeniti 28 dana kasnije.

Ako se propusti doza održavanja ili zakasni s njezinom primjenom, tofersen treba primijeniti što prije. Sljedeće doze održavanja primjenjuju se svakih 28 dana od posljednje doze.

Trajanje liječenja

Potrebu za nastavkom terapije treba redovito provjeravati i razmotriti za svakog bolesnika posebno, ovisno o njegovoj kliničkoj slici i odgovoru na terapiju.

Posebne populacije

Starije osobe

U starijih je osoba iskustvo s primjenom tofersena ograničeno. Međutim, na temelju dostupnih kliničkih podataka, očekuje se da su djelotvornost i sigurnost primjene tofersena slične onima u drugim ispitivanim dobnim skupinama.

Nema dokaza da je za primjenu tofersena potrebno posebno voditi računa o dozi na temelju dobi.

Oštećenje funkcije bubrega

Tofersen nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Tofersen nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Qalsody u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Qalsody se primjenjuje intratekalno putem lumbalne punkcije.

- Preporučuje se provjeriti intratekalni pristup prije nego što se s bočice ukloni plastična kapica i izvuče doza tofersena.
- Neposredno prije primjene treba ukloniti plastičnu kapicu s bočice, a za izvlačenje tofersena iz bočice, na štrcaljku treba pričvrstiti iglu za nespinalnu anesteziju. Iglom štrcaljke probije se sredina čepa i iz bočice izvuče potrebna doza od 15 ml (što odgovara 100 mg).
 - Qalsody se ne smije razrjeđivati.
 - Vanjski filtri, uključujući filtre za bakterije i čestice, nisu potrebni.
- Preporučuje se da se prije primjene tofersena iglom za lumbalnu punkciju izvuče približno 10 ml cerebrospinalnog likvora (CSL).
- Tofersen se primjenjuje kao intratekalna bolus injekcija pomoću igle za lumbalnu punkciju tijekom 1 do 3 minute.

Upute za pripremu postupka:

- Može se razmotriti sedacija ako za to postoji indikacija s obzirom na kliničko stanje bolesnika.
- Može se razmotriti intratekalna primjena tofersena pod kontrolom slikovne metode ako za to postoji indikacija s obzirom na kliničko stanje bolesnika.
- Prije uklanjanja kapice s aluminijskog prstena bočice potrebno je potvrditi je li bolesnik spreman. Neotvorena bočica može se vratiti u hladnjak do isteka ukupno dopuštenog vremena, vidjeti dio 6.3.
- U bolesnika je prije i poslije intratekalne injekcije potrebno provjeriti postojanje mogućih stanja povezanih s lumbalnom punkcijom kako bi se izbjegle ozbiljne proceduralne komplikacije.

Nakon injekcije preporučuje se standardna skrb nakon lumbalne punkcije.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Postupak lumbalne punkcije

Postoji rizik od nuspojava koje se javljaju u sklopu postupka lumbalne punkcije (npr. glavobolja, bol u leđima, sindrom nakon lumbalne punkcije, infekcija).

Mijelitis i/ili radikulitis

U bolesnika liječenih tofersenom prijavljeni su ozbiljni slučajevi mijelitisa i radikulitisa. Ako se razviju simptomi koji odgovaraju tim nuspojavama, potrebno je započeti dijagnostičku procjenu i liječenje prema standardu skrbi.

Povišen intrakranijalni tlak i/ili papiloedem

U bolesnika liječenih tofersenom prijavljeni su ozbiljni slučajevi povećanog intrakranijalnog tlaka i/ili papiloedema. Ako se razviju simptomi koji odgovaraju tim nuspojavama, potrebno je započeti dijagnostičku procjenu i liječenje prema standardu skrbi.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije, uključujući tešku akutnu trombocitopeniju, opaženi su nakon supkutane ili intravenske primjene protusmjernih (engl. *antisense*) oligonukleotida. Ako je klinički indicirano, prije primjene tofersena preporučuje se provesti laboratorijske pretrage radi provjere trombocita i koagulacije.

Bubrežna toksičnost

Bubrežna toksičnost opažena je nakon supkutane i intravenske primjene protusmjernih oligonukleotida. Ako je klinički indicirano, preporučuje se testiranje urina na prisutnost proteina (poželjno iz uzorka prvog jutarnjeg urina). U slučaju ustrajno povišenih proteina u urinu, potrebno je razmisliti o daljnjoj obradi.

Pomoćne tvari

Natrij

Ovaj lijek sadrži 52 mg natrija u svakih 15 ml, što odgovara 3 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Kalij

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi od 15 ml, tj. zanemarive količine kalija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena drugih intratekalnih lijekova s tofersenom nije procijenjena i sigurnost primjene tih kombinacija nije poznata.

Tofersen nije induktor ni inhibitor oksidativnog metabolizma posredovanog sustavom enzima CYP450; prema tome, ne bi trebao interferirati s drugim lijekovima koji ulaze u interakciju s tim metaboličkim putevima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni tofersena u trudnica. Ispitivanja na životinjama u kojih tofersen nema farmakološko djelovanje ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti tofersen tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nema podataka o primjeni tofersena u dojilja. Dostupni farmakodinamički podaci u životinja pokazuju da se tofersen izlučuje u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja tofersenom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o mogućim učincima na plodnost u ljudi. Prema ispitivanjima toksičnosti u životinja, čini se da tofersen nema štetne učinke na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tofersen malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bolesnike u kojih se pojave smetnje vida nakon primjene tofersena treba upozoriti da izbjegavaju upravljanje vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ozbiljne nuspojave u ispitanika liječenih tofersenom bile su mijelitis (2,7 %), povećan intrakranijalni tlak i/ili papiloedem (2,7 %), radikulitis (1,4 %) i aseptički meningitis (1,4 %). Najčešće nuspojave prijavljene u ispitanika liječenih tofersenom bile su bol (66 %), artralgiya (34 %), umor (28,6 %), povećan broj leukocita u CSL-u (26,5 %), povećana koncentracija proteina u CSL-u (26,5 %), mialgiya (19 %) i pireksija (18,4 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave u ispitanika liječenih lijekom Qalsody u ispitivanju 101 i ispitivanju 102

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji živčanog sustava	povećan broj leukocita u CSL-u*	vrlo često
	povećana koncentracija proteina u CSL-u	vrlo često
	papiloedem [‡]	često
	neuralgija	često
	aseptički meningitis ^{††}	često
	radikulitis [†]	često
	mijelitis [§]	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija	vrlo često
	mialgija	vrlo često
	mišićno-koštana ukočenost	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol ^{‡‡}	vrlo često
	umor	vrlo često
	pireksija	vrlo često

* Povećan broj leukocita u CSL-u uključuje preporučene pojmove povećan broj leukocita u CSL-u i pleocitoza.

† Radikulitis uključuje preporučene pojmove radikulopatija i lumbalna radikulopatija.

‡ Papiloedem uključuje preporučene pojmove papiloedem i povišeni intrakranijalni tlak. Vidjeti opširnije pod „Opis odabranih nuspojava“.

§ Mijelitis uključuje preporučene pojmove mijelitis, transverzalni mijelitis i neurosarkoidoza. Vidjeti opširnije pod „Opis odabranih nuspojava“.

†† Aseptički meningitis uključuje preporučene pojmove kemijski meningitis i aseptički meningitis. Vidjeti opširnije pod „Opis odabranih nuspojava“.

‡‡ Bol uključuje preporučene pojmove bol, bol u leđima i bol u udovima.

Opis odabranih nuspojava

Postupak lumbalne punkcije

Opažene su nuspojave povezane s primjenom tofersena lumbalnom punkcijom. Nuspojave koje su obično povezane s lumbalnom punkcijom su glavobolja, bol u leđima, sindrom nakon lumbalne punkcije, infekcija. Incidencija i težina tih događaja podudarale su se s događajima koji se očekuju uz lumbalnu punkciju.

Mijelitis i/ili radikulitis

U kliničkim ispitivanjima, u 4 ispitanika koja su primala tofersen u dozi od 100 mg prijavljen je mijelitis (2,7 %) kao ozbiljna nuspojava. Broj doza tofersena primljenih prije nastupa mijelitisa bio je u rasponu od 5 do 15 doza. Dva su ispitanika imala simptome, dok su 2 bila asimptomatska. Sva 4 ispitanika imala su odstupanja u nalazima oslikavanja magnetskom rezonancijom (MR) povezane s tim događajem. Dva su ispitanika prekinula liječenje i događaj se povukao. U preostala 2 ispitanika događaj nije doveo do prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

U dva ispitanika koja su primala tofersen u dozi od 100 mg prijavljen je radikulitis (1,4 %) kao ozbiljna nuspojava. Broj doza tofersena primljenih prije nastupa radikulitisa bio je u rasponu od 1 do 24 doze. Nuspojava je u oba bolesnika izazvala simptome. Jedan je ispitanik imao odstupanja u nalazima MR oslikavanja povezane s tim događajem, dok je drugi imao normalan nalaz MR oslikavanja. Nijedan nije prekinuo liječenje, a nuspojava se povukla uz posljedice u jednog i bez posljedica u drugog ispitanika (vidjeti dio 4.4).

Povišen intrakranijalni tlak i/ili papiloedem

U četiri ispitanika koja su primala tofersen u dozi od 100 mg prijavljeni su povišeni intrakranijalni tlak i/ili papiloedem (2,7 %) kao ozbiljne nuspojave. Broj doza tofersena primljenih prije nastupa povišenog intrakranijalnog tlaka i/ili papiloedema bio je u rasponu od 7 do 18 doza. U sva 4 slučaja, nuspojava u vidu povišenog intrakranijalnog tlaka i/ili papiloedema bila je simptomatska. Četiri ispitanika imala su nalaz MR oslikavanja koji nije pokazivao povezanost s tim događajem. Nuspojava je u jednom slučaju naposljetku dovela do trajnog prestanka primjene tofersena, a u jednom do

privremenog prekida liječenja tofersenom. Sve nuspojave moglo se liječiti prema standardu skrbi (vidjeti dio 4.4).

Aseptički ili kemijski meningitis

U dva ispitanika koja su primala tofersen u dozi od 100 mg prijavljeni su aseptički ili kemijski meningitis (1,4 %) kao ozbiljne nuspojave. Broj doza tofersena primljenih prije nastupa aseptičkog ili kemijskog meningitisa bio je u rasponu od 5 do 7 doza. Obje su nuspojave u vidu aseptičkog ili kemijskog meningitisa bile simptomatske. Jedan ispitanik imao je nalaz MR oslikavanja koji nije pokazivao povezanost s tim događajem. Jedan od ispitanika prekinuo je terapiju tofersenom, drugi nije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nisu prijavljeni slučajevi predoziranja povezani s tofersenom.

U slučaju predoziranja potrebno je osigurati potpunu medicinsku skrb, uključujući savjetovanje sa zdravstvenim radnikom i pomno praćenje kliničkog stanja bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi lijekovi s djelovanjem na živčani sustav, ATK oznaka: **N07XX22**

SOD1-ALS primarno je autosomno dominantni poremećaj koji zahvaća približno 2 % populacije s ALS-om. Mutacije u genu *SOD1* dovode do akumulacije toksičnog oblika proteina SOD1. Identificirano je više od 200 jedinstvenih mutacija u genu *SOD1* povezanih s ALS-om, s medijanom trajanja bolesti od približno 2,3 godine.

Mehanizam djelovanja

Ljudski gen *SOD1* kodira široko prisutan dimerni enzim, bakar/cink superoksid dismutazu (Cu/ZnSOD ili SOD1), koji katalizira pretvaranje superoksida (O_2^-) u kisik (O_2) i vodikov peroksid (H_2O_2). U bolesnika sa SOD1-ALS, mutacije u genu *SOD1* dovode do akumulacije toksičnog oblika proteina SOD1, što rezultira oštećenjem aksona i neurodegeneracijom.

Tofersen je protusmjerni oligonukleotid (engl. *antisense oligonucleotide*, ASO) koji je komplementaran s dijelom 3' netranslatirane regije (3'UTR) mRNA za ljudski SOD1 i veže se na mRNA Watson-Crickovim uparivanjem baza (hibridizacija). Ta hibridizacija tofersena sa srodnim mRNA rezultira degradacijom mRNA za SOD1 posredovanom RNazom H, što smanjuje količinu sintetiziranog proteina SOD1.

Farmakodinamički učinci

Ukupni protein SOD1 u CSL-u

Ukupni SOD1 u CSL-u izmjereno je u ispitivanju 101 dio C (VALOR) i ispitivanju 102 kao indirektna mjera vezanosti za ciljnu molekulu.

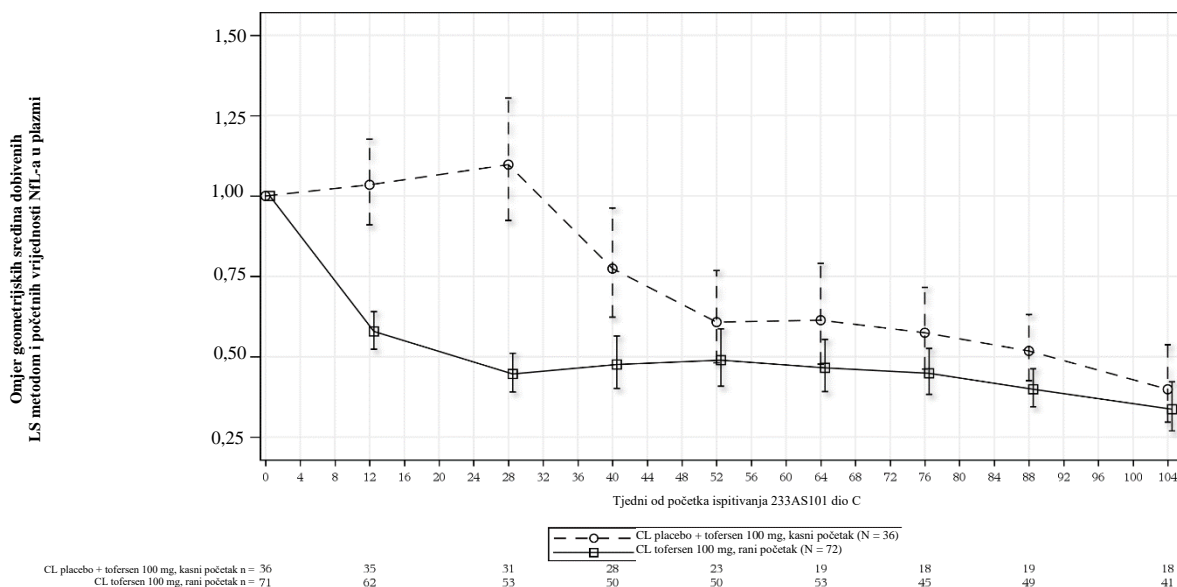
U 28. tjednu ispitivanja 101 dio C, opaženo je smanjenje ukupnog proteina SOD1 u CSL-u za 35 % (omjer geometrijske sredine i početne vrijednosti) u skupini liječenoj tofersenom naspram 2 %-tnom smanjenju u odnosu na početnu vrijednost u odgovarajućih sudionika ITT populacije koji su primali placebo (razlika između omjera geometrijskih sredina za tofersen i placebo: 34 % (95 % CI: 23 %, 43 %)). Ukupni SOD1 u CSL-u smanjivao se do približno 56. dana, a nakon toga se i nadalje zadržao na toj smanjenoj razini.

Biološki biljeg neurofilament lakog lanca (NfL) u plazmi

Neurofilament lakog lanca (NfL) u plazmi izmjeren je u ispitivanju 101 dio C (VALOR) i ispitivanju 102 kao biološki biljeg oštećenja aksona i neurodegeneracije.

U 28. tjednu ispitivanja 101 dio C, srednja vrijednost NfL-a u plazmi smanjila se za 55 % (omjer geometrijske sredine i početne vrijednosti) u ispitanika liječenih tofersenom (ITT) u usporedbi s 12 %-tnim povećanjem uz primjenu placeba (razlika između omjera geometrijskih sredina za tofersen i placebo: 60 % (95 % CI: 51 %, 67 %)). Razine NfL-a u plazmi smanjivale su se do približno 113. dana, a nakon toga su i nadalje zadržane na toj smanjenoj razini. Smanjenja NfL-a u CSL-u bila su sukladna onima opaženim u plazmi.

Slika 1: Ispitivanje 101 dio C: prilagođeni omjer geometrijske sredine i početnih vrijednosti NfL-a u plazmi po tjednu ispitivanja, ITT populacija



Kratice: NfL = neurofilament lakog lanca; ANCOVA = analiza kovarijance; LS = metoda najmanjih kvadrata

- Napomena 1: Početna vrijednost definirana je kao vrijednost 1. dana prije primjene ispitivanog lijeka u kliničkom ispitivanju. Ako nedostaje vrijednost 1. dana, kao početna vrijednost uzima se vrijednost dobivena najbliže prvoj dozi (uključujući dolazak za probir), ali prije primjene prve doze.
- Napomena 2: U izračunima je za vrijednosti ispod granice kvantifikacije (engl. *below limit of quantitation*, BLQ) upotrijebljena polovica donje granice kvantifikacije (engl. *lower limit of quantitation*, LLOQ, 4,9 pg/ml). Za podatke koji nedostaju upotrijebljena je višestruka imputacija.
- Napomena 3: ITT analiza temelji se na ANCOVA modelu s prirodnim log transformiranim podacima. Model uključuje kovarijate za odgovarajuću početnu vrijednost, tj. log vrijednost, početno trajanje bolesti od početka simptoma i primjenu riluzola ili edaravona.
- Napomena 4: Tablica na dnu prikazuje broj ispitanika za koje nisu nedostajali podaci ni na jednom pregledu.

Elektrofiziologija srca

U ispitivanju 101 dio C, mjerenja i vrijednosti na EKG-u u skupini liječenoj tofersenom u dozi od 100 mg (n = 41) bili su slični onima u skupini koja je primala placebo (n = 34). Incidencija odstupanja u mjerenju EKG-om bila je veća u skupini liječenoj tofersenom u odnosu na onu koja je primala placebo, s time da je u 8 ispitanika (11,3 %) u skupini liječenoj tofersenom zabilježeno maksimalno povećanje u Fridericijinoj formuli (QTcF) > 30 do 60 ms u odnosu na početnu vrijednost, u usporedbi s 2 ispitanika (5,6 %) u skupini koja je primala placebo. Nije poznata klinička značajnost te razlike. Ni

u jednog ispitanika iz skupine koja je primala tofersen ili placebo nije zabilježen porast QTcF > 60 ms u odnosu na početnu vrijednost, a također ni maksimalni QTcF > 480 ms nakon početka ispitivanja.

Imunogenost

Vrlo su često otkrivena protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA). Nije opaženo da ADA-e utječu na djelotvornost ili sigurnost primjene. Međutim, ti su podaci još ograničeni.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost tofersena procijenjena je u 28-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju (ispitivanje 101 dio C) u ispitanika u dobi od 23 do 78 godina sa slabošću koja se mogla pripisati ALS-u i s mutacijom u genu *SOD1* koju je potvrdio središnji laboratorij. Stotinu i osam (108) ispitanika randomizirano je u omjeru 2 : 1 na liječenje tofersenom u dozi od 100 mg ili na primanje placeboa tijekom 24 tjedna (3 udarne doze, a nakon toga 5 doza održavanja). Procijenjene su 42 jedinstvene mutacije u genu *SOD1*, a najčešće su bile p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) i p.His47Arg (n = 5). Istodobna primjena riluzola i/ili edaravona bila je dopuštena onim ispitanicima koji su najmanje 30 odnosno 60 dana prije početka ispitivanja primali stabilnu dozu.

Početne karakteristike bolesti u cjelokupnoj populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *intent to treat*, ITT) bile su većinom slične u ispitanika liječenih tofersenom (n = 72) i onih koji su primali placebo (n = 36), s time da je ukupni početni rezultat na revidiranoj ljestvici za ocjenu funkcioniranja u ALS-u (engl. *ALS Functional Rating Scale-Revised*, ALSFRS-R) iznosio 36,9 (SD: 5,9) u skupini liječenoj tofersenom i 37,3 (SD: 5,81) u skupini koja je primala placebo. Skupina liječena tofersenom imala je kraći medijan vremena od pojave simptoma (11,4 mjeseca; raspon: 1,7; 145,7) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (14,6 mjeseci; raspon: 2,4; 103,2) i višu vrijednost medijana početne razine NfL-a u plazmi (78,5 pg/ml; raspon: od 5 do 329) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (64,6 pg/ml; raspon: od 8 do 370).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je promjena ukupnog rezultata na ljestvici ALSFRS-R od početka do 28. tjedna. Brojčano su rezultati govorili u prilog tofersenu, ali nisu bili statistički značajni (ITT populacija: prilagođena srednja vrijednost razlike između tofersena i placeboa [95 % CI]: 1,4 [-1,3; 4,1]). Tijekom 28 tjedana, opažene su numerički veće razlike između tofersena i placeboa u bolesnika s početnim vrijednostima NfL-a iznad medijana [srednja vrijednost razlike (95 % CI) 3,9 (-1,0; 8,9)] u usporedbi s bolesnicima u kojih su početne vrijednosti NfL-a bile ispod medijana [0,6 (-1,3; 4,2)]. Sekundarni klinički ishodi također nisu postigli statističku značajnost.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tofersena u svim podskupinama pedijatrijske populacije u ALS-u (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika tofersena primijenjenog u jednoj i više doza intratekalnom injekcijom opisana je u plazmi i CSL-u odraslih ispitanika s ALS-om i mutacijom u genu *SOD1* i u uzorcima tkiva uzetim tijekom obdukcije preminulih sudionika kliničkih ispitivanja (n = 3).

Apsorpcija

Maksimalna najniža koncentracija u CSL-u zabilježena je pri trećoj dozi, što je bila posljednja doza u razdoblju primjene udarnih doza. Pri mjesečnom doziranju nakon razdoblja primjene udarnih doza akumulacija je bila mala ili je nije bilo; omjer akumulacije čini se manjim od 2 puta. Tofersen se brzo prenosi iz CSL-a u sistemsku cirkulaciju, a medijan vremena do maksimalne koncentracije (T_{max}) u plazmi u rasponu je od 2 do 6 sati nakon intratekalne (i.t.) primjene. Mjere izloženosti u plazmi (C_{max} i AUC) nisu pokazivale akumulaciju nakon mjesečne primjene doze održavanja.

Distribucija

Intratekalno primijenjen tofersen opsežno se distribuira u SŽS-u i doseže terapijske razine u ciljnim tkivima kralježnične moždine. Medijan vrijednosti AUC-a u plazmi za dozu od 100 mg (podaci ispitivanja 101 dio C) iznosio je nakon prve doze 13 973,1 ng/ml*h; medijan maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) iznosio je 824,3 ng/ml, a postignut je 4 – 6 sati nakon doze. U ispitivanjima 101 i 102, medijan volumena distribucije u plazmi procijenjen je na 50,9 l (119 % CV); u skupini koja je primala dozu od 100 mg iznosio je 40,67 l (130 % CV). Farmakokinetička analiza pokazala je da se intratekalno primijenjen tofersen opsežno distribuira u tkiva središnjeg živčanog sustava i brzo prenosi iz CSL-a u sistemsku cirkulaciju.

Veživanje na proteine u plazmi

Tofersen je u visokom postotku vezan na proteine u ljudskoj plazmi (≥ 98 %) pri klinički relevantnim ili višim koncentracijama u plazmi (0,1 i 3 μ g/ml), što ograničava glomerularnu filtraciju i smanjuje izlučivanje djelatne tvari urinom. Vjerojatnost interakcija lijekova zbog natjecanja u veživanju na proteine plazme vrlo je mala.

Biotransformacija

Tofersen se metabolizira hidrolizom posredovanom egzonukleazom (na 3' i 5' krajevima) i nije supstrat, inhibitor ili induktor enzima CYP450.

Eliminacija

Očekuje se da će primarni put eliminacije nepromijenjenog tofersena i njegovih metabolita biti izlučivanje urinom. Iako se u čovjeka poluvijek u tkivu SŽS-a ne može mjeriti, srednja vrijednost terminalnog poluvijeka eliminacije izmjerena je u tkivu SŽS-a *cynomolgus* majmuna i nađeno je da iznosi od 31 do 40 dana. U ispitivanjima 101 i 102, medijan klirensa iz plazme procijenjen je na 8,32 l/h (60,6 % CV); za dozu od 100 mg iznosio je 5,73 l/h (60 % CV).

Linearnost/nelinearnost

U CSL-u se farmakokinetika tofersena primijenjenog intratekalno u rasponu doza od 20 mg do 100 mg povećava manje nego proporcionalno dozi.

U plazmi se farmakokinetika tofersena primijenjenog intratekalno u rasponu doza od 20 mg do 100 mg povećava više nego proporcionalno dozi.

Imunogenost

Čini se da prisutnost protutijela na lijek (ADA) smanjuje klirens iz plazme za 28,0 %.

Karakteristike u specifičnim populacijama bolesnika

Starije osobe

Od 166 bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali tofersen, ukupno 22 bolesnika bila su u dobi od 65 i više godina, uključujući 2 bolesnika u dobi od 75 i više godina. Među tim bolesnicima ukupno nisu opažene razlike u pogledu kliničke farmakokinetike, ali podaci su ograničeni.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika tofersena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije ispitana.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika tofersena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije ispitana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogeneza

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti tofersena.

Mutagenesa

Tofersen se nije pokazao mutagenim na temelju nekliničkih ispitivanja genotoksičnosti (*in vitro* Amesov test bakterijske mutagenosti, *in vitro* test na kromosomske aberacije i *in vivo* mikronukleusni testovi u miševa).

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedena su supkutanom primjenom tofersena u miševa i kunića. U ispitivanju utjecaja na plodnost i embriofetalni razvoj u miševa, u mužjaka miševa iz skupine kojoj je primijenjena visoka doza od 30 mg/kg (> 50 puta veća od izloženosti u čovjeka [AUC] nakon primjene 100 mg tofersena) došlo je od minimalne do blage degeneracije sjemenih kanalića, dilatacije sjemenih kanalića, retencije spermata, apoptoze epitelnih stanica, povećanog sadržaja staničnih ostataka u testisima i hipospermije u epididimisu. Međutim, nije bilo štetnih učinaka povezanih s tofersenom na parenje i plodnost ili parametre sperme. U ženki miševa nije bilo smrtnosti ili prijevremenih okota povezanih s tofersenom, kao ni učinaka na parenje ili plodnost. Nisu opaženi štetni učinci povezani s tofersenom na embriofetalni razvoj u miševa i kunića (pri izloženosti više od 40 puta većoj od izloženosti u čovjeka pri maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD)). U ispitivanju perinatalnog/postnatalnog razvoja u miševa, pri najvišoj ispitivanoj dozi (30 mg/kg) nisu zabilježeni štetni učinci na ženke F0 ni na rast i razvoj mladunčadi F1. Tofersen je otkriven u uzorcima mlijeka svih ženki miša kojima je primijenjena doza tofersena. Tofersen nije farmakološki aktivan u miševa i kunića, što ograničuje valjanost tih ispitivanja jer se u njima ne mogu ocijeniti štetni učinci povezani s regulacijom SOD1 naniže.

U 13-tjednim i 39-tjednim ispitivanjima toksičnosti provedenim u neljudskih primata u kojih je tofersen farmakološki aktivan, mikroskopskim analizama reproduktivnih tkiva mužjaka i ženki nisu otkriveni učinci na reproduktivna tkiva.

Toksikologija

U ispitivanju toksičnosti ponovljene doze (9 mjeseci), odrasli *cynomolgus* majmuni uglavnom su dobro podnosili intratekalno primjenjivan tofersen. Izuzetak je bila ženka iz skupine kojoj se primjenjivala visoka doza (35 mg; što odgovara 350 mg po i.t. injekciji u čovjeka) čije je ponašanje nakon i.t. primjene doze opisano kao grčevi mišića, dorzifleksija glave/vrata i položaj poput opistotonusa s leđima izvijenim u luk. Elektroencefalogram (EEG) nije pokazao prisutnost napadaja. U ispitivanjima kronične toksičnosti ponovljenih doza, razine bez opaženog štetnog učinka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) iznosile su 150 mg/kg pri supkutanoj primjeni u miša i 12 mg pri intratekalnoj primjeni tijekom 9 mjeseci u neljudskog primata. Uzimajući neljudskog primata kao najosjetljiviju vrstu, doza od 12 mg odgovara ekvivalentnoj dozi za ljude (engl. *human equivalent dose*, HED) od 120 mg (na temelju skaliranja volumena CSL-a između majmuna i čovjeka). Margina sigurnosti (1,2 puta) za i.t. doze u majmuna naspram i.t. doza u čovjeka temelji se na konverziji ekvivalentne doze za ljude pri čemu se uzima u obzir razlika u volumenu CSL-a između čovjeka i majmuna (približno 10 puta). Prema tome, kod primjene doza koje odgovaraju onima od 120 mg u čovjeka nisu opaženi toksični učinci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

Uvjeti privremenog čuvanja

Bočica lijeka Qalsody u originalnoj kutiji može se čuvati do 14 dana na sobnoj temperaturi (na temperaturi ispod 30 °C).

Neotvorene bočice lijeka Qalsody mogu se izvaditi i vratiti u hladnjak ako je potrebno. Neotvorene bočice ne smiju biti izvan svoje originalne kutije dulje od 6 sati dnevno pri sobnoj temperaturi tijekom najviše 6 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjeti privremenog čuvanja neotvorenih bočica lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna bočica od 20 ml izrađena od stakla tipa I, s čepom od klorobutilne gume i aluminijskim prstenom s plastičnom *flip-off* kapicom.

Qalsody je dostupan u pakiranju od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema i intratekalna primjena tofersena mora se provoditi aseptičkom tehnikom.

Samo za jednokratnu uporabu.

Uputa za pripremu bočice:

- Prije primjene, ohlađenu bočicu treba ostaviti da se ugrije na sobnu temperaturu (25 °C) bez vanjskog izvora topline.
- Bočicu se ne smije tresti.
- Qalsody ne sadrži konzervanse. Kad se izvuče u štrcaljku, otopinu treba primijeniti odmah (u roku od 4 sata od vađenja iz hladnjaka) na sobnoj temperaturi; u protivnom, otopinu treba baciti.

- Prije izvlačenja otopine iz bočice treba pregledati njezin izgled. Otopina ne smije sadržavati vidljive čestice. Smije se primijeniti samo bistra i bezbojna do blago žuta otopina. Ako otopina nije takva, bočica se ne smije upotrijebiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1783/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na poseban i ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se dodatno ispitala dugoročna djelotvornost i sigurnost tofersena u liječenju SOD1-ALS-a, nositelj odobrenja će podnijeti završne rezultate dugoročnog nastavka ispitivanja koje je u tijeku (Ispitivanje 233AS102).	do 30. rujna 2025.

Opis	Do datuma
Kako bi se dodatno ispitalo može li početak liječenja tofersenom u predsimptomatskih SOD1-ALS bolesnika odgoditi ili čak spriječiti pojavu klinički manifestnog ALS-a (CMALS), nositelj odobrenja će podnijeti završne rezultate ispitivanja faze 3 u bolesnika s klinički predsimptomatskim SOD1-ALS-om (Ispitivanje ATLAS 233AS303)	do 31. prosinca 2028.
Kako bi se dodatno okarakteriziralo preživljenje specifično za varijantu, nositelj odobrenja će dostaviti završne rezultate deskriptivnih integriranih analiza trajanja bolesti (preživljenja) prema varijanti/tipu <i>SOD1</i> u bolesnika liječenih tofersenom (Ispitivanja 101/102; registri bolesti) naspram bolesnika neliječenih tofersenom (registri bolesti, podaci o prirodnom tijeku bolesti /literaturni podaci).	do 30. lipnja 2027.
Kako bi se dodatno procijenila dugoročna sigurnost primjene tofersena u bolesnika sa SOD1-ALS-om, nositelj odobrenja će provesti i podnijeti rezultate opservacijskog ispitivanja temeljenog na registru, sukladno dogovorenom planu ispitivanja 233AS401.	godišnje (uz godišnje ponovne procjene)
Kako bi osigurao odgovarajuće praćenje sigurnosti i djelotvornosti tofersena u liječenju bolesnika sa SOD1-ALS-om, nositelj odobrenja će na godišnjoj razini dostavljati bilo koju novu informaciju vezano uz sigurnost i djelotvornost tofersena.	godišnje (uz godišnje ponovne procjene)

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Qalsody 100 mg otopina za injekciju
tofersen

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 15 ml sadrži 100 mg tofersena (6,7 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intratekalna primjena
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1783/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Qalsody 100 mg otopina za injekciju
tofersen
intratekalna primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg/15 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Qalsody 100 mg otopina za injekciju tofersen

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Qalsody i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Qalsody
3. Kako primjenjivati Qalsody
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Qalsody
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Qalsody i za što se koristi

Qalsody sadrži djelatnu tvar tofersen koja pripada skupini lijekova poznatih kao *protusmjerni oligonukleotidi*.

Ovaj se lijek koristi u odraslih za liječenje jedne vrste *amiotrofične lateralne skleroze (ALS)* koju uzrokuju mutacije (promjene) gena pod nazivom *SOD1*.

ALS uzrokovan mutacijama u genu *SOD1* rijetka je vrsta bolesti motoričkih neurona koja zahvaća živčane stanice u mozgu i kralježničnoj moždini. Mutacije u genu *SOD1* uzrokuju nakupljanje toksičnog oblika proteina *SOD1*. To uništava motoričke neurone (živčane stanice zadužene za slanje uputa mišićima), što dovodi do slabosti i propadanja mišića, uključujući one koji su potrebni za disanje i gutanje.

Qalsody djeluje tako što smanjuje nakupljanje proteina *SOD1*. To pomaže spriječiti uništavanje motoričkih neurona i može usporiti gubitak mišićne snage.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Qalsody

Qalsody se ne smije primijeniti

- ako ste **alergični na tofersen** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako se ovo odnosi na Vas, **obratite se liječniku ili medicinskoj sestri** prije početka terapije.

Upozorenja i mjere opreza

Nakon primjene lijeka Qalsody postupkom lumbalne punkcije postoji rizik od nastanka nuspojava (pogledajte dio 3). One mogu uključivati glavobolju, bol u leđima i infekciju.

Prijavljen je mali broj slučajeva u kojima su bolesnici nakon primjene lijeka Qalsody razvili upalu kralježnične moždine (*mijelitis*) ili nadražaj ili oštećenje korijena živaca (*radikulitis*). Dok primate ovaj lijek morate znati koje simptome to uključuje. Pogledajte „*Ozbiljne nuspojave*“ u dijelu 4. ove upute.

U bolesnika liječenih lijekom Qalsody prijavljen je mali broj slučajeva u kojima se bolesnicima pojavilo oticanje vidnog živca u oku (*papiloedem*) i/ili porast tlaka oko mozga (povišen intrakranijalni tlak). Pogledajte „*Ozbiljne nuspojave*“ u dijelu 4. ove upute.

Pretrage prije liječenja

Prije početka liječenja će Vam možda napraviti **pretragu mokraće** (za provjeru bubrega) i **pretragu krvi** (za provjeru zgrušava li se krv pravilno). To je potrebno zato što drugi lijekovi iz iste skupine kao Qalsody mogu utjecati na bubrege i stanice u krvi koje pomažu u zgrušavanju. Te pretrage možda neće biti potrebne svaki put kad primate Qalsody.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina. Primjena ovoga lijeka u bolesnika mlađih od 18 godina nije ispitana.

Drugi lijekovi i Qalsody

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Trudnoća

Qalsody se ne preporučuje primjenjivati tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Liječnik će Vam pomoći da odlučite hoćete li nastaviti s dojenjem ili započeti liječenje lijekom Qalsody. Liječnik će razmotriti moguće koristi liječenja za Vas i usporediti ih s koristima dojenja za Vaše dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Nemojte upravljati vozilima ili strojevima ako uz primjenu lijeka Qalsody opazite promjene vida.

Qalsody sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 52 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u svakih 15 ml. To odgovara 3 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

Qalsody sadrži kalij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi od 15 ml, tj. zanemarive količine kalija.

3. Kako primjenjivati Qalsody

Preporučena doza je 100 mg tofersena. Prve tri doze primjenjuju se u razmaku od 14 dana, tj. 1. dana, 15. dana i 29. dana liječenja. Qalsody se poslije toga primjenjuje svakih 28 dana.

Lijek se primjenjuje intratekalnom injekcijom (u tekućinu koja obavija kralježničnu moždinu) u donji dio leđa lumbalnom punkcijom, koja se izvodi tako da se igla uvede u prostor oko kralježnične moždine. To će učiniti liječnik s iskustvom u izvođenju lumbalnih punkcija.

Koliko se dugo primjenjuje Qalsody

Liječnik će Vam objasniti koliko dugo ćete morati primati Qalsody. Nemojte prekidati liječenje lijekom Qalsody bez savjetovanja s liječnikom.

Ako propustite injekciju lijeka Qalsody

Ako ste propustili dozu lijeka Qalsody, obratite se liječniku kako bi Vam doza mogla biti primijenjena što prije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave povezane s lumbalnom punkcijom mogu se pojaviti tijekom primjene lijeka Qalsody ili poslije toga. Nuspojave mogu uključivati glavobolju, bol u leđima i infekciju.

Ozbiljne nuspojave

Najozbiljnije nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali Qalsody bile su upala kralježnične moždine (*mijelitis*) ili nadražaj ili oštećenje korijena živaca (*radikulitis*). Česti simptomi mogu uključivati:

- slabost
- utrnulost
- neuobičajene osjete (trnci i bockanje)
- bol.

Također je prijavljeno i oticanje živca koji povezuje oko i mozak (*papiloedem*) i povišen tlak oko mozga (povišen intrakranijalni tlak). Papiloedem može biti posljedica povišenog intrakranijalnog tlaka. Česti simptomi mogu uključivati:

- zamagljen vid
- dvoslike
- gubitak vida
- glavobolju.

Prijavljena je i upala ovojnice oko mozga i kralježnične moždine (*aseptički ili kemijski meningitis*). To nije uzrokovano infekcijom. Česti simptomi mogu uključivati:

- glavobolju
- vrućicu
- ukočenost vrata
- mučninu
- povraćanje.

Odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koji od gore navedenih simptoma.

Ostale nuspojave

Vrlo često (*mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba*)

- bol (bol u leđima, bol u rukama ili nogama)
- osjećaj umora
- bol u mišićima i zglobovima
- vrućica
- porast razine proteina i/ili broja bijelih krvnih stanica u tekućini koja okružuje mozak i kralježničnu moždinu.

Često (*mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba*)

- ukočenost mišića

- bol živca uključujući osjećaj žarenja, probadanja, trnaca i bockanja.

Obratite se liječniku ako opazite te ili neke nove simptome koji Vas zabrinjavaju.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti **liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru**. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti i izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Qalsody

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti ako u otopini primijetite čestice ili ako tekućina u bočici nije bistra i bezbojna.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Bočica lijeka Qalsody u originalnoj kutiji može se čuvati do 14 dana na sobnoj temperaturi (na temperaturi ispod 30 °C).

Neotvorene bočice lijeka Qalsody mogu se izvaditi i vratiti u hladnjak ako je potrebno. Neotvorene bočice ne smiju biti izvan svoje originalne kutije dulje od 6 sati dnevno pri sobnoj temperaturi tijekom najviše 6 dana.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Qalsody sadrži

- Djelatna tvar je tofersen.
- Jedna bočica od 15 ml sadrži 100 mg tofersena.
- Jedan ml sadrži 6,7 mg tofersena.
- Drugi sastojci su natrijev hidrogenfosfat, kalijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, magnezijev klorid heksahidrat, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, voda za injekcije.

Kako Qalsody izgleda i sadržaj pakiranja

Qalsody je bistra, bezbojna do blago žuta otopina za injekciju.
Jedna kutija lijeka Qalsody sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ovaj lijek je odobren u „iznimmim okolnostima”. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.