

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Qalsody 100 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 15 ml:n injektioampulli sisältää 100 mg toferseenia (tofersen).
Yksi millilitra sisältää 6,7 mg toferseenia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 15 ml:n injektioampulli sisältää 52 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas ja väritön tai hieman kellertävä liuos, jonka pH on 6,7–7,7.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Qalsody on tarkoitettu aikuisille superoksididismutaasi 1 (SOD1) -geenin mutaatioon liittyvän amyotrofisen lateraaliskleroosin (ALS-taudin) hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Toferseenihoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta ALS-taudin hoidosta.

Qalsody-valmistetta saavat antaa vain terveydenhuollon ammattilaiset, joilla on kokemusta lannepistojen tekemisestä, tai valmiste on annettava tällaisten henkilöiden valvonnassa.

Annostus

Suosittelun annos on 100 mg toferseenia hoitokertaa kohti.

Toferseenihoito pitää aloittaa kolmella latausannoksella, jotka annetaan 14 vuorokauden välein.

Sen jälkeen annetaan ylläpitoannos 28 vuorokauden välein.

Väliin jääneet tai viivästyneet annokset

Jos toinen latausannos viivästyy tai jää väliin, toferseeni pitää antaa mahdollisimman pian ja kolmas latausannos annetaan 14 vuorokautta myöhemmin.

Jos kolmas latausannos viivästyy tai jää väliin, toferseeni pitää antaa mahdollisimman pian ja ensimmäinen ylläpitoannos annetaan 28 vuorokautta myöhemmin.

Jos ylläpitoannos viivästyy tai jää väliin, toferseeni pitää antaa mahdollisimman pian. Seuraavat ylläpitoannokset pitää antaa 28 vuorokauden välein edellisestä annoksesta lukien.

Hoidon kesto

Hoidon jatkamisen tarvetta pitää arvioida säännöllisesti ja harkita yksilöllisesti potilaan kliinisen kuvan ja hoitovasteen mukaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Toferseenin käytöstä iäkkäille potilaille on vähän kokemusta. Saatavissa olevien kliinisten tietojen perusteella toferseenin teho ja turvallisuus ovat kuitenkin oletettavasti samankaltaiset kuin muilla tutkituilla ikäryhmillä.

Toferseenin käytön yhteydessä ei ole näyttöä ikään perustuvista erityistä annostusta edellyttävistä seikoista.

Munuaisten vajaatoiminta

Toferseenia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Toferseenia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Qalsody-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Qalsody on tarkoitettu annettavaksi lannepiston avulla selkäydinnesteeseen.

- Intratekaalinen yhteys selkäydinnesteeseen on suositeltavaa varmistaa ennen muovikannen poistamista injektiopullosta ja toferseenin vetämistä injektiopullosta.
- Muovikansi poistetaan injektiopullosta juuri ennen antoa, ja ruiskuun kiinnitetään ei-spinaalinen neula toferseenin vetämiseksi injektiopullosta ruiskuun. Ruiskun neula työnnetään injektiopullon päällyssinetin keskikohdan läpi, ja tarvittava 15 ml:n annos (vastaa 100 milligrammaa) vedetään injektiopullosta ruiskuun.
 - Qalsody-valmistetta ei saa laimentaa.
 - Ulkoisia suodattimia, mukaan lukien bakteeri- tai hiukkassuodattimia, ei tarvita.
- Lannepistoneulalla on suositeltavaa poistaa noin 10 ml aivo-selkäydinnestettä ennen toferseenin antamista.
- Toferseeni annetaan lannepistoneulalla selkäydinnesteeseen 1–3 minuutin kestoisena bolusinjektiona.

Ohjeet toimenpiteen valmisteluun:

- Sedaatiota voidaan harkita, jos potilaan kliininen tila sitä edellyttää.
- Toferseenin antoa selkäydinnesteeseen kuvantamisohjauksessa voidaan harkita, jos potilaan kliininen tila sitä edellyttää.
- Ennen injektiopullon kannen poistamista alumiinisen päällyssinetin päältä on varmistettava, että potilas on valmiina. Avaamaton injektiopullo voidaan palauttaa jääkaappiin. Katso sallittu kokonaisaika kohdasta 6.3.

- Toimenpiteestä aiheutuvien vakavien komplikaatioiden välttämiseksi potilaat on tutkittava ennen injektioita antamista selkäydinnesteeseen ja sen jälkeen lannepistoon liittyvien mahdollisten vakavien jälkitilojen varalta.

Injektion jälkeen suositellaan tavanomaista lannepiston jälkeistä hoitoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lannepistotoimenpide

Lannepistoon liittyä haittavaikutusten (esim. päänsärky, selkäkipu, lannepiston jälkeinen oireyhtymä, infektio) ilmaantumisen riski.

Myeliitti ja/tai radikuliitti

Toferseenihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vakavaa myeliittiä ja radikuliittia. Jos näihin haittavaikutuksiin sopivia oireita kehittyä, hoitokäytännön mukaiset diagnostiset tutkimukset ja hoito pitää aloittaa.

Kohonnut kallonsisäinen paine ja/tai papilledema

Toferseenihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vakavaa kohonnutta kallonsisäistä painetta ja/tai papilledemaa. Jos näihin haittavaikutuksiin sopivia oireita kehittyä, hoitokäytännön mukaiset diagnostiset tutkimukset ja hoito pitää aloittaa.

Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

Trombosytopeniaa ja hyytymishäiriöitä, mukaan lukien akuuttia vaikeaa trombosytopeniaa, on havaittu antisense-oligonukleotidien ihon alle tai laskimoon annon jälkeen. Verihiutaleita ja veren hyytymistä koskevia laboratoriotutkimuksia suositellaan ennen toferseenin antamista, jos ne ovat kliinisesti aiheellisia.

Munuaistoksisuus

Munuaistoksisuutta on havaittu antisense-oligonukleotidien ihon alle tai laskimoon annon jälkeen. Virtsan proteiinien tutkimista (mielellään aamuvirtsanäytteestä) suositellaan, jos se on kliinisesti tarpeen. Pitkään koholla olevien virtsan proteiiniarvojen yhteydessä pitää harkita lisätutkimuksia.

Apuaineet

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 52 mg natriumia per 15 ml, mikä vastaa 3 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Kalium

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per 15 ml:n annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Muiden selkäydinnesteeseen annettavien lääkevalmisteiden samanaikaista antamista toferseenin kanssa ei ole tutkittu eikä näiden yhdistelmien turvallisuutta tunneta.

Toferseeni ei ole CYP450-välitteisen oksidatiivisen aineenvaihdunnan indusoija eikä estäjä, joten se ei oletettavasti häiritse muiden näihin metaboliareitteihin liittyvien lääkevalmisteiden toimintaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Toferseenin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Tutkimuksissa eläimillä, joilla toferseeni ei ole farmakologisesti aktiivinen, ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Toferseenin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä niiden naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Toferseenin käytöstä ihmisille imetyksen aikana ei ole olemassa tietoja. Olemassa olevat farmakodynaamiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet toferseenin erittyvän maitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö toferseenihoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja mahdollisista vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläimillä tehdyt toksisuustutkimukset ovat osoittaneet, että toferseenilla ei ilmeisesti ole haitallisia vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Toferseenilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita, joille kehittyy näköhäiriöitä toferseenihoidon aikana, pitää neuvoa välttämään ajamista ja koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Toferseenihoitoa saaneilla tutkittavilla havaittuja vakavia haittavaikutuksia olivat myeliitti (2,7 %), suurentunut kallonsisäinen paine ja/tai papilledema (2,7 %), radikuliitti (1,4 %) ja aseptinen aivokalvotulehdus (1,4 %). Yleisimmät haittavaikutukset toferseenihoitoa saaneilla tutkittavilla olivat kipu (66 %), nivelkipu (34 %), väsymys (28,6 %), veren valkosolujen lisääntynyt määrä aivo-selkäydinnesteessä (26,5 %), proteiinien lisääntynyt määrä aivo-selkäydinnesteessä (26,5 %), lihaskipu (19 %) ja kuume (18,4 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen

($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset Qalsody-hoitoa tutkimuksissa 101 ja 102 saaneilla tutkittavilla

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Hermosto	Veren valkosolujen lisääntynyt määrä aivo-selkäydinnesteessä*	Hyvin yleinen
	Proteiinien lisääntyminen aivo-selkäydinnesteessä	Hyvin yleinen
	Papilledeema‡	Yleinen
	Neuralgia	Yleinen
	Aseptinen aivokalvotulehdus††	Yleinen
	Radikuliitti†	Yleinen
	Myeliitti§	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Hyvin yleinen
	Lihaskipu	Hyvin yleinen
	Muskuloskeletaalin jäykkyys	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kipu‡‡	Hyvin yleinen
	Väsytys	Hyvin yleinen
	Kuume	Hyvin yleinen

* Veren valkosolujen lisääntynyt määrä aivo-selkäydinnesteessä sisältää termit veren valkosolujen lisääntynyt määrä aivo-selkäydinnesteessä ja pleosytoosi.

† Radikuliitti sisältää termit radikulopatia ja lumbaalinen radikulopatia.

‡ Papilledeema sisältää termit papilledeema ja suurentunut kallonsisäinen paine. Ks. lisätietoja kohdasta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

§ Myeliitti sisältää termit myeliitti, selkäytimen poikittaistulehdus ja neurosarkoidoosi. Ks. lisätietoja kohdasta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

†† Aseptinen aivokalvotulehdus sisältää termit kemiallinen aivokalvotulehdus ja aseptinen aivokalvotulehdus. Ks. lisätietoja kohdasta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

‡‡ Kipu sisältää termit kipu, selkäkipu ja raajakipu.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Lannepistotoimenpide

Toferseenin antoon lannepiston avulla liittyviä haittavaikutuksia on havaittu. Lannepistoon yleisesti liittyviä haittavaikutuksia ovat päänsärky, selkäkipu, lannepiston jälkeinen oireyhtymä ja infektio. Näiden tapahtumien ilmaantuvuus ja vaikeusaste olivat yhdenmukaiset niiden tapahtumien kanssa, joita lannepiston yhteydessä oletettavasti ilmenee.

Myeliitti ja/tai radikuliitti

Kliinisissä tutkimuksissa neljällä 100 mg toferseenia saaneella tutkittavalla raportoitiin vakavana reaktiona myeliitti (2,7 %). Ennen myeliitin ilmenemistä oli annettu 5–15 toferseeniannosta. Kahdella tutkittavalla oli oireita, ja kaksi tutkittavaa oli oireettomia. Kaikilla neljällä tutkittavalla todettiin magneettikuvauksessa (MRI) poikkeavuuksia, jotka liittyivät tapahtumaan. Kaksi tutkittavaa lopetti hoidon, ja oireet hävisivät. Kahden muun osallistujan kohdalla tapahtuma ei johtanut hoidon lopettamiseen (ks. kohta 4.4.).

Kahdella 100 mg toferseenia saaneella tutkittavalla raportoitiin vakavana reaktiona radikuliitti (1,4 %). Ennen radikuliitin ilmenemistä oli annettu 1–24 toferseeniannosta. Molemmista reaktioista aiheutui oireita. Toisella tutkittavalla todettiin magneettikuvauksessa poikkeavuuksia, jotka liittyivät tapahtumaan, ja toisen tutkittavan magneettikuvat olivat normaalit. Kumpikaan tutkittavista ei lopettanut hoitoa, ja reaktio hävisi toisella tutkittavalla ilman jälkiseurauksia, ja toiselle tutkittavalle jäi jälkiseurauksia (ks. kohta 4.4.).

Kallonsisäisen paineen nousu ja/tai papilledeema

Neljällä 100 mg toferseenia saaneella tutkittavalla raportoitiin vakavana reaktiona kallonsisäisen paineen nousua ja/tai papilledeema (2,7 %). Ennen kallonsisäisen paineen nousua ja/tai papilledeeman

ilmenemistä oli annettu 7–18 toferseeniannosta. Kaikissa neljässä tapauksessa kallonsisäisen paineen noususta ja/tai papilledemasta aiheutui oireita. Neljällä tutkittavalla ei todettu magneettikuvauksessa oleellisia tapahtumaan liittyviä löydöksiä. Yksi reaktio johti lopulta toferseenihoidon pysyvään lopettamiseen, ja yksi reaktio johti toferseenihoidon keskeyttämiseen. Kaikki reaktiot olivat hoidettavissa tavanomaisella hoidolla (ks. kohta 4.4).

Aseptinen tai kemiallinen aivokalvotulehdus

Kahdella 100 mg toferseeniä saaneella tutkittavalla raportoitiin vakavana reaktiona aseptinen tai kemiallinen aivokalvotulehdus (1,4 %). Ennen aseptisen tai kemiallisen aivokalvotulehduksen ilmenemistä oli annettu 5–7 toferseeniannosta. Kummassakin tapauksessa aseptisestä tai kemiallisesta aivokalvotulehduksesta aiheutui oireita. Toisella tutkittavalla ei todettu magneettikuvauksessa oleellisia tapahtumaan liittyviä löydöksiä. Toinen osallistujista lopetti toferseenihoidon, mutta toinen ei.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei raportoitu toferseeniin liittyviä yliannostuksia.

Yliannostuksen yhteydessä potilaalle pitää antaa tukihoitoa, johon sisältyy mm. terveydenhuollon ammattilaisen konsultointi ja potilaan kliinisen tilan tarkka seuranta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: **N07XX22**

SOD1-ALS on pääasiassa autosomaalisesti vallitseva sairaus, jota sairastaa noin 2 % ALS-potilaista. SOD1-geenin mutaatiot johtavat SOD1-proteiinin toksisen muodon kertymiseen. ALS-tautiin liittyviä yksilöllisiä SOD1-mutaatiota on tunnistettu yli 200, ja sairauden keston mediaani on noin 2,3 vuotta.

Vaikutusmekanismi

Ihmisen SOD1-geeni koodaa runsaasti esiintyvää dimeeristä entsyymiä, kupari-sinkkisuperoksididismutaasia (Cu/ZnSOD eli SOD1), joka katalysoi superoksidin (O₂⁻) transmutaatiota hapeksi (O₂) ja vetyperoksidiksi (H₂O₂). SOD1-ALS-potilailla SOD1-geenin mutaatiot johtavat SOD1-proteiinin toksisen muodon kertymiseen, mistä aiheutuu aksonivaurio ja hermostorappeuma.

Toferseeni on antisense-oligonukleotidi (ASO), joka on komplementaarinen osalle ihmisen SOD1:n mRNA:n 3'-translaatioaluetta (3'UTR) ja joka sitoutuu mRNA:han muodostamalla Watson-Crick-emäspareja (hybridisaatio). Toferseenin ja sitä vastaavan mRNA:n tällainen hybridisaatio johtaa SOD1:n mRNA:n ribonukleaasi H (Rnase-H) -välitteiseen hajoamiseen, mikä vähentää SOD1-proteiinin synteesiä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Aivo-selkäydinnesteen SOD1-proteiinin määrä

Aivo-selkäydinnesteen SOD1:n määrää mitattiin tutkimuksen 101 osassa C (VALOR) ja tutkimuksessa 102 kohteeseen liittymisen epäsuorana mittarina.

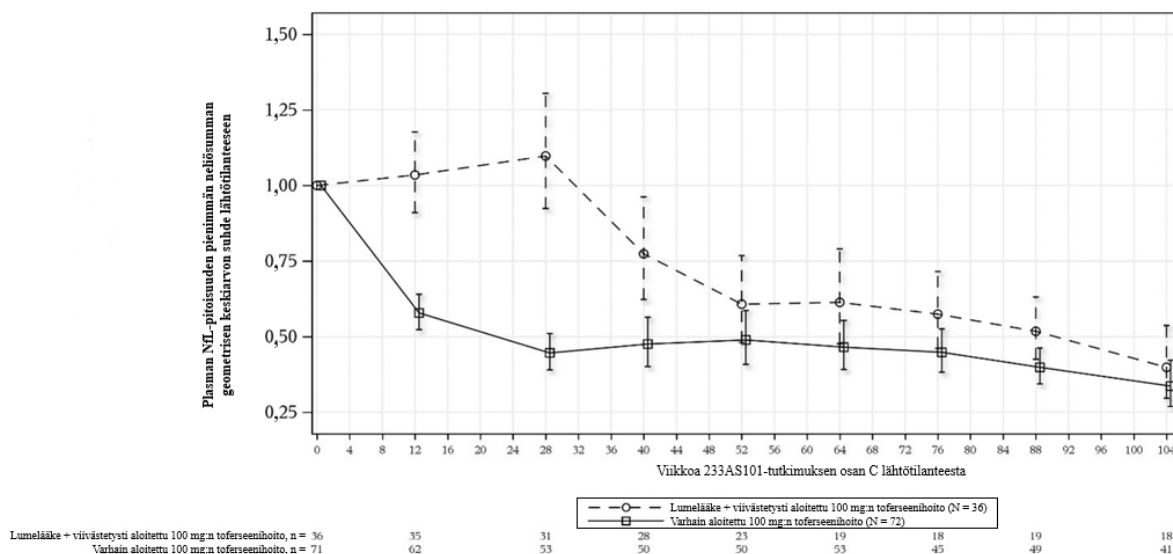
Tutkimuksen 101 osassa C viikolla 28 aivo-selkäydinnesteen SOD1-proteiinin määrä väheni ITT-potilasjoukossa toferseenilla hoidetussa ryhmässä 35 % (geometrisen keskiarvon suhde lähtötilanteeseen) verrattuna 2 %:n vähenemään lähtötilanteesta vastaavilla lumelääkettä saaneilla tutkittavilla (toferseenin ja lumelääkkeen geometristen keskiarvojen suhteiden ero: 34 % (95 %:n luottamusväli: 23 % - 43 %). Aivo-selkäydinnesteen SOD1-proteiinin määrä väheni noin päivään 56 saakka, minkä jälkeen vähenemä säilyi ajan mittaan.

Plasman neurofilamentin kevytketjun (NfL) pitoisuus biomarkerina

Neurofilamentin kevytketjun (NfL) pitoisuus plasmassa mitattiin tutkimuksen 101 osassa C (VALOR) ja tutkimuksessa 102 aksonivaurion ja hermostorappeuman markerina.

Tutkimuksen 101 osassa C viikolla 28 plasman keskimääräinen NfL-pitoisuus pieneni toferseenilla hoidetussa ryhmässä (ITT) 55 % (geometrisen keskiarvon suhde lähtötilanteeseen) ja suureni lumelääkettä saaneilla tutkittavilla 12 % (toferseenin ja lumelääkkeen geometristen keskiarvojen suhteiden ero: 60 % (95 %:n luottamusväli: 51 % - 67 %). Plasman NfL-pitoisuudet pienenivät noin päivään 113 saakka, minkä jälkeen vähenemä säilyi ajan mittaan. Aivo-selkäydinnesteessä NfL:n vähenemä oli yhdenmukainen plasmassa todettuun vähenemään verrattuna.

Kuva 1: Tutkimuksen 101 osa C: ITT-potilasjoukon plasman NfL-pitoisuuden korjattu geometrisen keskiarvon suhde lähtötilanteeseen tutkimusviikon mukaan



Lyhenteet: NfL (neurofilament light chain) = neurofilamentin kevytketju.

Huomautus 1: Lähtötilanteeksi määriteltiin päivän 1 arvo ennen klinisen tutkimuslääkkeen saamista. Jos päivän 1 arvo puuttuu, lähtötilanteen arvona käytettiin luotettavaa arvoa (non-missing value) (mukaan lukien seulontakäynti), joka oli lähimpänä ennen ensimmäistä annosta.

Huomautus 2: Määrittämissä arvoissa puoleen määrittämissä arvoista (4,9 pg/ml). Puuttuville tiedoille käytettiin moni-imputointia.

Huomautus 3: ITT-analyysi perustuu ANCOVA (kovarianssianalyysi) -malliin, joka käyttää luonnollisella logaritmillä muunnettuja tietoja. Malli sisältää kovariaatit vastaaville lähtötilanteen arvoille eli log-arvolle, sairauden kestolle lähtötilanteessa oireiden alkamisesta ja rilutsolin tai edaravonin käytölle.

Huomautus 4: Alaosassa oleva taulukko esittää niiden tutkittavien lukumäärän, joista oli luotettavia tietoja (non-missing data) kullakin käynnillä.

Sydämen elektrofysiologia

EKG-rekisteröinnit ja -arvot tutkimuksen 101 osassa C olivat 100 mg toferseenia saaneessa ryhmässä (n = 41) samankaltaiset kuin lumelääkeryhmässä (n = 34). EKG-rekisteröinneissä havaittujen poikkeavuuksien ilmaantuvuus oli toferseeniryhmässä suurempi kuin lumelääkeryhmässä: 8 tutkittavalla toferseeniryhmässä (11,3 %) verrattuna 2 tutkittavaan lumelääkeryhmässä (5,6 %) QTcF-ajan (Friderician kaava) suurin pidentymä lähtötilanteesta oli > 30–60 ms. Tämän epätasapainon kliinistä merkitystä ei tiedetä. QTcF-ajan pidentymä lähtötilanteesta ei ollut yhdelläkään toferseeni- tai lumelääkeryhmän tutkittavalla yli 60 ms, eikä pisin lähtötilanteen jälkeinen QTcF-aika ollut yhdelläkään tutkittavalla yli 480 ms.

Immunogeenisyys

Lääkevasta-aineita (ADA) havaittiin hyvin yleisesti. Lääkevasta-aineiden vaikutuksesta tehoon tai turvallisuuteen ei ollut havaintoja. Tiedot ovat kuitenkin vielä vähäisiä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Toferseenin tehoa arvioitiin 28 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 101, osa C) 23–78-vuotiailla tutkittavilla, joilla oli ALS-tautiin liittyvää heikkoutta ja keskuslaboratorion varmistama SOD1-mutaatio. Satakahdeksan (108) tutkittavaa satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan 24 viikon ajan hoitona joko 100 mg:n toferseenia tai lumelääkettä (3 latausannosta, joiden jälkeen 5 ylläpitoannosta). Neljäkymmentäkahta (42) yksilöllistä SOD1-mutaatiota arvioitiin, niistä yleisimmät olivat p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) ja p.His47Arg (n = 5). Rilutsolin ja/tai edaravonin samanaikainen käyttö sallittiin tutkittaville, jotka olivat saaneet niitä vakaalla annostuksella vähintään 30 päivän (rilutsoli) tai 60 päivän (edaravoni) ajan ennen tutkimuksen lähtötilannetta.

Sairauden lähtötilanteen ominaisuudet koko ITT-potilasjoukossa olivat yleisesti samankaltaiset toferseenihoitoa saaneilla (n = 72) ja lumelääkehoitoa saaneilla (n = 36) tutkittavilla. Lähtötilanteen ALSFRS-R (ALS Functional Rating Scale–Revised) -kokonaispisteet olivat toferseeniryhmässä 36,9 (keskihajonta: 5,9) ja lumelääkeryhmässä 37,3 (keskihajonta: 5,81). Toferseeniryhmässä oireiden alkamisesta kuluneen ajan mediaani oli lyhyempi (11,4 kuukautta; vaihteluväli: 1,7–145,7) kuin lumelääkeryhmässä (14,6 kuukautta; vaihteluväli: 2,4–103,2) ja plasman NfL-pitoisuuden mediaani oli lähtötilanteessa suurempi (78,5 pg/ml; vaihteluväli 5–329) kuin lumelääkeryhmässä (64,6 pg/ml; vaihteluväli: 8–370).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli ALSFRS-R-kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta viikkoon 28. Tulokset olivat toferseenin kannalta numeerisesti suotuisat, mutta eivät olleet tilastollisesti merkitseviä (ITT-potilasjoukko: toferseenin ja lumelääkkeen korjattu keskimääräinen ero [95 %:n luottamusväli]: 1,4 [-1,3–4,1]). 28 viikon aikana toferseenin ja lumelääkkeen välillä havaitut erot olivat numeerisesti suurempia potilailla, joiden lähtötilanteen NfL-pitoisuus oli mediaania suurempi (keskimääräinen ero [95 %:n luottamusväli]: 3,9 [-1,0–8,9]), verrattuna potilaisiin, joiden lähtötilanteen NfL-pitoisuus oli mediaania pienempi (0,6 [-1,3–4,2]). Myöskään toissijaiset kliiniset tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset toferseenin käytöstä ALS-taudin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmistesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Injektiona selkäydinnesteeseen annetun toferseenin kerta-annoksen ja usean annoksen farmakokinetiikka määritettiin niiden aikuisten ALS-tautia sairastavien tutkittavien plasmasta ja aivo-selkäydinnesteestä, joilla oli SOD1-mutaatio, sekä kliiniseen tutkimukseen osallistuneiden (n = 3) kuolleiden tutkittavien ruumiinavauksissa kerätystä kudoksesta.

Imeytyminen

Suurin pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä havaittiin kolmannen annoksen yhteydessä, joka oli latausjakson viimeinen annos. Latausvaiheen jälkeisessä kuukausittaisessa annossa kertymistä tapahtui vähän tai ei lainkaan; kumulotumissuhde vaikuttaa olevan alle 2-kertainen. Toferseeni siirtyy nopeasti aivo-selkäydinnesteestä systeemiseen verenkiertoon. Plasman huippupitoisuus (T_{max}) saavutettiin 2–6 tuntia (mediaani) intratekaalisen annon jälkeen. Toistuvat kuukausittaiset ylläpitoannokset eivät altistuksen mittarien (C_{max} ja AUC) perusteella aiheuttaneet aineen kertymistä plasmassa.

Jakautuminen

Selkäydinnesteeseen annettu toferseeni jakautui laajalti keskushermostossa ja saavutti hoitopitoisuuden kohteena olevissa selkäydinkudoksissa. Annoksia 100 mg käytettäessä (tutkimuksen 101 osan C tiedot) plasman AUC-arvon mediaani ensimmäisen annoksen jälkeen oli 13 973,1 ng/ml*h. Plasman huippupitoisuuden (C_{max}) mediaani oli 824,3 ng/ml, joka saavutettiin 4–6 tuntia annoksen jälkeen. Plasman jakautumistilavuuden mediaaniksi tutkimuksissa 101 ja 102 arvioitiin 50,9 l (variaatiokerroin 119 %) ja 100 mg:n annoksen ryhmässä se oli 40,67 l (variaatiokerroin 130 %). Farmakokineettinen analyysi osoittaa, että selkäydinnesteeseen annettu toferseeni jakautuu laajalti keskushermoston kudoksiin ja siirtyy nopeasti aivo-selkäydinnesteestä systeemiseen verenkiertoon.

Plasman proteiineihin sitoutuminen

Toferseeni sitoutuu voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin ($\geq 98\%$) kliinisesti oleellisilla tai sitä suuremmilla pitoisuuksilla plasmassa (0,1 ja 3 mikrog/ml), mikä rajoittaa glomerulussuodatusta ja vähentää vaikuttavan aineen erittymistä virtsaan. Lääkkeiden välisten yhteisvaikutusten todennäköisyys kilpailevan plasman proteiineihin sitoutumisen vuoksi on hyvin pieni.

Biotransformaatio

Toferseeni metaboloituu eksonukleaasi (3'- ja 5') -välitteisen hydrolyysin kautta, eikä se ole CYP450-entsyymien substraatti, estäjä eikä indusori.

Eliminaatio

Ensisijaisen eliminaatioreitin oletetaan olevan muuttumattoman toferseenin ja sen metaboliittien erittyminen virtsaan. Puoliintumisaikaa keskushermostokudoksessa ei voida mitata ihmisillä, mutta jaavanmakakien keskushermostokudoksesta mitattu keskimääräinen terminaalisen eliminaation puoliintumisaika oli 31–40 vuorokautta. Plasmapuhdistuman mediaani tutkimuksissa 101 ja 102 oli arvion mukaan 8,32 l/h (variaatiokerroin 60,6 %), ja 100 mg:n annoksella se oli 5,73 l/h (variaatiokerroin 60 %).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Selkäydinnesteeseen annetun toferseenin farmakokinetiikka aivo-selkäydinnesteessä lisääntyy vähemmän kuin suhteessa annokseen, kun annos on 20–100 mg.

Selkäydinnesteeseen annetun toferseenin farmakokinetiikka plasmassa lisääntyy enemmän kuin suhteessa annokseen, kun annos on 20–100 mg.

Immunogeenisyys

Lääkevasta-aineiden esiintyminen vaikutti vähentävän plasmapuhdistumaa 28,0 %.

Ominaisuudet erityisissä potilasryhmissä

Iäkkäät potilaat

Toferseenia kliinisissä tutkimuksissa saaneista 166 potilaasta yhteensä 22 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita ja näistä kaksi oli vähintään 75-vuotiaita. Kaiken kaikkiaan kliinisessä farmakokinetiikassa ei havaittu eroja näiden potilaiden välillä, mutta tiedot ovat suppeat.

Munuaisten vajaatoiminta

Toferseenin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Toferseenin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeneesi

Toferseenilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Mutageneesi

Toferseenilla ei ole prekliinisten genotoksisuustutkimusten perusteella (Amesin bakteerimutageenisuustesti *in vitro*, kromosomipoikkeavuustesti *in vitro* ja hiirten mikrotumatesti *in vivo*) ilmennyt näyttöä mutageenisuudesta.

Lisääntymistoksisuus

Lisääntymistä koskevissa toksikologisissa tutkimuksissa toferseenia annettiin hiirille ja kaniineille ihon alle. Hiirillä tehdyssä hedelmällisyyttä ja alkio- ja sikiökehitystä selvittäneessä tutkimuksessa uroshiirillä esiintyi suuren annoksen ryhmässä (30 mg/kg eli > 50 kertaa ihmisen altistus [AUC] 100 mg:n toferseeniannoksen jälkeen) minimaalista tai lievää siementiehyiden rappeutumista, siementiehyiden laajentumista, spermatidien retentiota, epiteelisolujen apoptoosia, solujäämien lisääntymistä kiveksissä ja hypospermiaa lisäkiveksissä. Toferseeniin liittyviä haittavaikutuksia paritteluun tai hedelmällisyys- tai spermaparametreihin ei kuitenkaan havaittu. Naarashiirillä ei esiintynyt toferseeniin liittyvää kuolleisuutta tai ennenaikaisia synnytyksiä eikä vaikutuksia paritteluun tai hedelmällisyyteen. Hiirillä ja kaniineilla ei todettu toferseeniin liittyviä haittavaikutuksia alkio- ja sikiökehitykseen (altistuksilla, jotka olivat yli 40-kertaisia verrattuna ihmisen altistukseen suurimmalla ihmisille suositellulla annoksella). Hiirten perinataalisessa/postnataalisessa lisääntymistutkimuksessa suurimmasta arvioidusta annoksesta (30 mg/kg) ei aiheutunut haittavaikutuksia F0-naaraille eikä F1-poikasten kasvuun ja kehitykseen. Toferseenia havaittiin hiiren maitonäytteissä kaikilla toferseenia saaneilla eläimillä. Toferseeni ei ole hiirillä ja kaniineilla farmakologisesti aktiivinen, mikä vähentää näiden tutkimusten validiteettia, sillä SOD1:n vaimennussäätelyyn liittyviä haitallisia vaikutuksia ei voida arvioida näillä lajeilla.

Sekä urosten että naaraiden lisääntymiskudoksia arvioitiin mikroskooppisesti 13 viikkoa ja 39 viikkoa kestäneissä toksikologiatutkimuksissa ihmisapinoihin kuulumattomilla kädellisillä, joilla toferseeni on farmakologisesti aktiivinen, eikä vaikutuksia lisääntymiskudoksiin havaittu.

Toksikologia

Toistuvaa altistusta koskeneessa toksikologisessa tutkimuksessa (9 kuukautta) aikuiset jaavanmakakit sietivät selkäydinnesteeseen annetun toferseenin yleisesti ottaen hyvin. Poikkeuksena oli yksi naaras suuren annoksen ryhmässä (35 mg, joka vastaa ihmisellä 350 mg:n injeksiota selkäydinnesteeseen), jolla esiintyi lihaskrampeja, pään/niskan dorsifleksiota ja opistotonuksen kaltaista selän taipumista kaarelle selkäydinnesteeseen antamisen jälkeen. Aivosähkökäyrä (EEG) osoitti, ettei kyse ollut kouristuskohtauksesta. Toistuvaa, kroonista altistusta koskevissa toksikologisissa tutkimuksissa haitaton vaikutustaso (NOAEL-arvo) oli hiirille ihon alle annettaessa 150 mg/kg sekä ihmisapinoihin

kuulumattomilla kädellisillä tehdyssä 9 kuukauden pituisessa tutkimuksessa selkäydinnesteeseen annettaessa 12 mg. Herkimmällä lajilla eli ihmisapinoihin kuulumattomilla kädellisillä 12 mg:n annos vastaa ihmisellä 120 mg:n annosta (HED, *Human Equivalent Dose*) (apinoiden ja ihmisten aivo-selkäydinnesteen tilavuuden perusteella). Apinoille selkäydinnesteeseen annettujen annosten turvamarginaali (1,2-kertainen) suhteessa ihmisille selkäydinnesteeseen annettuihin annoksiin perustuu ihmiselle muunnettuun vastaavaan annokseen (HED), jossa otetaan huomioon aivo-selkäydinnesteen tilavuusero (joka on ihmisten ja apinoiden välillä noin 10-kertainen). Näin ollen annostasoilla, jotka vastasivat 120 mg:n annosta ihmisille, ei havaittu toksisuuteen liittyviä vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaatti
Kaliumkloridi
Kalsiumklorididihydraatti
Magnesiumkloridihexahydraatti
Natriumkloridi
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

42 kuukautta

Tilapäiset säilytysolosuhteet

Qalsody-injektiopulloa voidaan säilyttää alkuperäisessä pahvikotelossa huoneenlämmössä (säilytä alle 30 °C) enintään 14 vuorokautta.

Avaamattomat Qalsody-injektiopullot voidaan tarvittaessa ottaa pois jääkaapista ja palauttaa sinne. Avaamattomat injektiopullot voidaan ottaa pois alkuperäisestä pahvikotelosta huoneenlämpöön enintään 6 tunnin ajaksi vuorokautta kohden enintään 6 päivänä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
Ei saa jäättyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkevalmisteen avaamattomien injektiopullojen tilapäinen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

20 ml:n kirkas tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa on klooributylikumitulppa ja alumiininen päällyssinetti sekä irti napsautettava (flip-off) muovikansi.

Qalsody on saatavana yhden injektiopullon pakkauksina.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Toferseenin valmistelussa ja selkäydinnesteeseen antamisessa on käytettävä aseptista tekniikkaa. Vain kertakäyttöön.

Injektiopullon valmisteluohjeet:

- Jääkaapissa säilytetyn injektiopullon pitää antaa lämmetä huoneenlämpöiseksi (25 °C) ennen antoa ulkoisella lämmönlähteellä lämmittämättä.
- Injektiopulloa ei saa ravistaa.
- Qalsody ei sisällä säilytysaineita. Liuos on annettava heti ruiskuun vetämisen jälkeen (4 tunnin kuluessa jääkaapista poistamisen jälkeen) huoneenlämmössä. Muussa tapauksessa se pitää hävittää.
- Liuos pitää tarkistaa silmämääräisesti ennen kuin se vedetään injektiopullosta. Liuoksessa ei saa näkyä hiukkasia. Vain kirkkaan ja värittömän tai hieman kellertävän liuoksen saa antaa. Jos liuos ei ole tällaista, injektiopulloa ei saa käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1783/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29. toukokuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA
MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy ehto ja rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Toferseenin pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta SOD1-ALS:n hoidossa koskevia lisäselvityksiä varten myyntiluvan haltijan on lähetettävä lopulliset tulokset meneillään olevasta pitkäaikaisesta jatkotutkimuksesta (233AS102-tutkimuksesta).	30. syyskuuta 2025 mennessä
Sen selvittämiseksi tarkemmin, voiko toferseenihoito aloitus presymptomaattista SOD1-ALS:ää sairastaville potilaille viivästyttää tai jopa estää kliinisesti havaittavissa olevan ALS:n ilmaantumisen, myyntiluvan haltijan on lähetettävä lopulliset tulokset kliinisesti havaittavissa olevaa, presymptomaattista SOD1-ALS:ää sairastavilla potilailla tehdystä vaiheen 3 tutkimuksesta (ATLAS 233AS303 -tutkimuksesta).	31. joulukuuta 2028 mennessä
Varianttikohtaisten elossaolotietojen lisämäärittelyä varten myyntiluvan haltijan on toimitettava lopulliset tulokset kuvailevista, SOD1-varianttityypin mukaan eritellyistä, taudin kestoa (elossaoloa) koskevista, integroiduista analyyseistä toferseenilla hoidettujen potilaiden (tutkimukset 101/102; tautirekisterit) vs. toferseenihoitoa saamattomien potilaiden (tautirekisterit, tautia koskeva tietoaaineisto [natural history datasets] / kirjallisuus) osalta.	30. kesäkuuta 2027 mennessä
Toferseenin pitkäaikaista turvallisuutta SOD1-ALS:ää sairastavien potilaiden hoidossa koskevaa lisäarviointia varten myyntiluvan haltijan on tehtävä rekisteritietoihin perustuva havaintotutkimus 233AS401 hyväksytyt tutkimussuunnitelman mukaisesti ja lähetettävä sen tulokset.	Vuosittain (uudelleenarviointi vuosittain)
Toferseenin turvallisuuden ja tehon riittävän seurannan varmistamiseksi SOD1-ALS:ää sairastavien potilaiden hoidossa myyntiluvan haltijan on toimitettava toferseenin turvallisuutta ja tehoa koskevat uudet tiedot vuosittain.	Vuosittain (uudelleenarviointi vuosittain)

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Qalsody 100 mg injektioneste, liuos
tofersen

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 15 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg toferseenia (6,7 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dinatriumfosfaatti, kaliumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, magnesiumkloridihexahydraatti, natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Selkäydinnesteeseen.
Vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1783/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Qalsody 100 mg injektioneste, liuos
tofersen
selkäydinnesteeseen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg / 15 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Qalsody 100 mg injektioneste, liuos toferseeni (tofersen)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Qalsody on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Qalsody-valmistetta
3. Miten Qalsody-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Qalsody-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Qalsody on ja mihin sitä käytetään

Qalsody sisältää vaikuttavana aineena toferseenia, joka kuuluu nimellä *antisense-oligonukleotidit* tunnettavaan lääkeryhmään.

Tätä lääkettä käytetään aikuisille hoidettaessa *amyotrofisen lateraaliskleroosin* (ALS-taudin) tyyppiä, joka aiheutuu SOD1-nimisen geenin mutaatioista (muutoksista).

SOD1-geenin mutaatioista aiheutuva ALS on harvinainen motoneuronitaudin tyyppi, joka vaikuttaa aivoissa ja selkäytimessä oleviin hermosoluihin. SOD1-geenin mutaatiot aiheuttavat SOD1-valkuaisaineen eli -proteiinin myrkyllisen muodon kertymistä. Se aiheuttaa motoneuronien (lihaksille ohjeita lähettävien hermosolujen) tuhoutumista, mikä johtaa lihasheikkouteen ja lihasten surkastumiseen, myös hengittämiseen ja nielemiseen käytettävissä lihaksissa.

Qalsody-valmiste toimii vähentämällä SOD1-proteiinin kertymistä. Tämä auttaa ehkäisemään motoneuronien tuhoutumista ja saattaa hidastaa lihasvoiman heikentymistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Qalsody-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Qalsody-valmistetta

- jos olet **allerginen toferseenille** tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos tämä koskee sinua, **keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa** ennen hoidon aloittamista.

Varoitukset ja varotoimet

Qalsody-valmisteen lannepiston kautta antamisen jälkeen on riski, että ilmaantuu haittavaikutuksia (ks. kohta 3). Niitä voivat olla esimerkiksi päänsärky, selkäkipu ja infektio.

Pienelle joukolle potilaita on raportoitu Qalsody-valmisteen antamisen jälkeen kehittyneen selkäytimen tulehdus (*myeliitti*) tai hermojuurien ärtymistä tai vaurioita (*radikuliitti*). Sinun on oltava tietoinen näiden oireista, kun käytät tätä lääkettä. Katso tämän pakkausselosteen kohdasta 4 *Vakavat haittavaikutukset*.

Pienellä joukolla Qalsody-hoitoa saaneista potilaista on raportoitu silmän näköhermon turpoamista (*papilledeema*) ja/tai paineen nousua aivojen ympärillä (kallonsisäisen paineen nousu). Katso tämän pakkausselosteen kohdasta 4 *Vakavat haittavaikutukset*.

Ennen hoitoa tehtävät kokeet

Ennen kuin aloitat hoidon, sinulta saatetaan ottaa **virtsakoe** (munuaisten toiminnan tarkistamiseksi) ja **verikoe** (veresi asianmukaisen hyytymisen tarkistamiseksi). Tämä johtuu siitä, että muut Qalsody-valmisteen kanssa samaan ryhmään kuuluvat lääkkeet voivat vaikuttaa munuaisiin ja veren hyytymiseen osallistuviin verisoluihin. Näitä kokeita ei välttämättä tarvitse tehdä jokaisella kerralla, kun sinulle annetaan Qalsody-valmistetta.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei pidä antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille. Tämän lääkkeen käyttöä alle 18-vuotiaille potilaille ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Qalsody

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Raskaus

Qalsody-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä niiden naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Lääkäri auttaa sinua päättämään, pitäisikö sinun jatkaa imettämistä vai aloittaa Qalsody-hoito. Lääkäri punnitsee hoidon mahdollisia hyötyjä sinulle ja imetyksen hyötyjä lapsellesi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke saattaa vaikuttaa kykyysi ajaa ajoneuvoa tai käyttää koneita.

Älä aja ajoneuvoa äläkä käytä koneita, jos huomaat Qalsody-hoidon aikana näkökyvyssäsi muutoksia.

Qalsody sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 52 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 15 ml. Tämä vastaa 3 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Qalsody sisältää kaliumia

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per 15 ml:n annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

3. Miten Qalsody-valmistettä annetaan

Suositteltu annos on 100 mg toferseenia. Ensimmäiset kolme annosta annetaan 14 päivän välein hoitopäivinä 1, 15 ja 29. Tämän jälkeen Qalsody-valmistettä annetaan 28 päivän välein.

Tämä lääke annetaan lannepistolla selkäydinnesteeseen (selkäydintä ympäröivään nesteeseen) eli pistoksena alaselkään. Se tapahtuu työntämällä neula selkäytimen ympärillä olevaan tilaan. Hoidon antaa lääkäri, jolla on kokemusta lannepistojen tekemisestä.

Miten pitkään Qalsody-valmistetta käytetään

Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, miten kauan tarvitset Qalsody-hoitoa. Älä lopeta Qalsody-hoitoa keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos Qalsody-pistos jää väliin

Jos Qalsody-annos jää väliin, ota yhteyttä lääkäriin, jotta se voidaan antaa sinulle mahdollisimman pian.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Qalsody-valmisteen antamisen aikana tai sen jälkeen voi ilmetä lannepistoon liittyviä haittavaikutuksia, joita voivat olla päänsärky, selkäkipu ja infektio.

Vakavat haittavaikutukset

Vakavimpia Qalsody-valmistetta saaneilla potilailla havaittuja haittavaikutuksia ovat olleet selkäytimen tulehdus (*myeliitti*) ja hermojuurien ärtyminen tai vauriot (*radikuliitti*). Yleisiä oireita voivat olla

- heikkous
- puutuminen
- poikkeavat tuntemukset (pistely)
- kipu.

Silmät aivoihin yhdistävän hermon turvotusta (*näköhermon nystyn turvotus*) ja paineen nousua aivojen ympärillä (kallonsisäisen paineen nousu) on myös raportoitu. Näköhermon nystyn turvotus voi johtua kallonsisäisen paineen noususta. Yleisiä oireita voivat olla

- näön sumentuminen
- kahtena näkeminen
- näkökyvyn menetys
- päänsärky.

Aivoja ja selkäydintä ympäröivän kalvon tulehdusta (*aseptinen tai kemiallinen aivokalvotulehdus*) on raportoitu. Tällainen tulehdus ei aiheudu infektiosta. Yleisiä oireita voivat olla

- päänsärky
- kuume
- niskajäykkyys
- pahoinvointi
- oksentelu.

Jos huomaat jonkin edellä mainituista oireista, **kerro siitä heti lääkärille.**

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (*voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä*)

- kipu (selkäkipu, kipu käsivarsissa tai alaraajoissa)
- väsymyksen tunne
- lihas- ja nivelkipu
- kuume
- aivoja ja selkäydintä ympäröivän nesteen suurentunut valkuaisainepitoisuus ja/tai lisääntynyt veren valkosolumäärä.

Yleiset (*voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä*)

- lihasjäykkyys

- hermokipu, mukaan lukien polttelu, vihlonta ja pistely.

Jos huomaat näitä tai mitä tahansa muita oireita, jotka huolestuttavat sinua, **kerro siitä lääkärille**.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä **lääkärille, apteekkihenkilökunnalle** tai **sairaanhoidajalle**. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Qalsody-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat liuoksessa hiukkasia tai jos injektiopullossa oleva neste ei ole kirkasta ja väritöntä.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Qalsody-injektiopulloa voidaan säilyttää alkuperäisessä pahvikotelossa huoneenlämmössä (säilytä alle 30 °C) enintään 14 vuorokautta.

Avaamattomat Qalsody-injektiopullot voidaan tarvittaessa ottaa pois jääkaapista ja palauttaa sinne. Avaamattomat injektiopullot voidaan ottaa pois alkuperäisestä pahvikotelosta huoneenlämpöön enintään 6 tunnin ajaksi vuorokautta kohden enintään 6 päivänä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Qalsody sisältää

- Vaikuttava aine on toferseeni.
- Yksi 15 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg toferseenia.
- Yksi millilitra sisältää 6,7 mg toferseenia.
- Muut aineet ovat dinatriumfosfaatti, kaliumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, magnesiumkloridihexahydraatti, natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Qalsody on kirkas, väritön tai hieman kellertävä injektioneeste, liuos.

Yksi Qalsody-pahvikotelo sisältää yhden injektiopullon.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.