

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Qalsody 100 mg soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon a 15 ml conține tofersen 100 mg.
Fiecare ml conține tofersen 6,7 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon a 15 ml conține sodiu 52 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede și incoloră până la ușor galbenă, cu un pH între 6,7-7,7.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Qalsody este indicat pentru tratamentul adulților cu scleroză laterală amiotrofică (SLA), asociată cu o mutație în gena superoxid dismutazei 1 (SOD1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu tofersen trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a SLA.

Qalsody trebuie administrat de către medici cu experiență în efectuarea puncțiilor lombare, sau sub directă supraveghere a acestora.

Doze

Doza recomandată este de 100 mg tofersen per tratament.

Tratamentul cu tofersen trebuie inițiat cu 3 doze de încărcare administrate la intervale de 14 zile.

Ulterior, trebuie să se administreze o doză de întreținere la fiecare 28 de zile.

Doze omise sau întârziate

În cazul în care a doua doză de încărcare este întârziată sau omisă, tofersenul trebuie administrat cât mai curând posibil, iar a treia doză de încărcare trebuie administrată 14 zile mai târziu.

Dacă a treia doză de încărcare este întârziată sau omisă, tofersenul trebuie administrat cât mai curând posibil, iar prima doză de întreținere trebuie administrată 28 de zile mai târziu.

Dacă o doză de întreținere este întârziată sau omisă, tofersenul trebuie administrat cât mai curând posibil. Dozele de întreținere ulterioare trebuie administrate la fiecare 28 de zile de la ultima doză.

Durata tratamentului

Necesitatea continuării tratamentului trebuie revizuită în mod regulat și luată în considerare în mod individual, în funcție de prezentarea clinică a pacientului și de răspunsul la tratament.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Experiența cu utilizarea tofersenului la vârstnici este limitată. Cu toate acestea, din datele clinice disponibile, este de așteptat ca eficacitatea și siguranța tofersenului să fie similare cu cele ale altor grupe de vârstă studiate.

Nu există dovezi pentru atenționări speciale privind doza în funcție de vârstă atunci când se administrează tofersen.

Insuficiență renală

Tofersenul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Tofersenul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Qalsody la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Qalsody este destinat administrării intratecale, prin puncție lombară.

- Se recomandă să se asigure accesul intratecal înainte de a îndepărta capacul de plastic de pe flacon și de a prepara doza de tofersen.
- Chiar înainte de administrare, capacul de plastic trebuie îndepărtat de pe flacon, iar la seringă trebuie atașat un ac, altul decât cel pentru anestezie spinală, în scopul extragerii tofersen din flacon. Acul de seringă este introdus în flacon prin centrul capacului de sigilare pentru a extrage doza necesară de 15 ml (echivalentul a 100 mg) din flacon.
 - Qalsody nu trebuie diluat.
 - Nu sunt necesare filtre externe, și anume filtre bacteriene sau de particule.
- Se recomandă să se extragă aproximativ 10 ml de lichid cefalorahidian (LCR) utilizând un ac de puncție lombară înainte de administrarea tofersenului.
- Tofersen se administrează sub formă de injecție intratecală în bolus utilizând un ac de puncție lombară pe parcursul a 1-3 minute.

Instrucțiuni de pregătire a procedurii:

- Dacă starea clinică a pacientului o indică, se poate lua în considerare sedarea.
- Dacă starea clinică a pacientului o indică, poate fi luată în considerare imagistica medicală pentru a monitoriza administrarea intratecală a tofersenului.
- Înainte de a îndepărta capacul flaconului de pe capsă de sigilare din aluminiu, trebuie confirmată pregătirea pacientului. Un flacon nedeschis poate fi pus la loc în frigider; pentru întreaga perioadă de timp permisă, vezi pct. 6.3.
- Pacienții trebuie să fie evaluați înainte și după injectarea intratecală pentru prezența unor posibile incidente legate de puncția lombară, pentru a evita complicațiile grave ale procedurii.

După injectare, urmează ca pacientul să primească îngrijirea standard recomandată după puncția lombară.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Procedura de puncție lombară

Există un risc de apariție a reacțiilor adverse în cadrul procedurii de puncție lombară (de exemplu, cefalee, durere de spate, sindrom post-puncție lombară, infecție).

Mielită și/sau radiculită

Au fost raportate cazuri grave de mielită și radiculită la pacienții tratați cu tofersen. Dacă apar simptome care au legătură cu dezvoltarea acestor reacții adverse, trebuie inițiate evaluarea diagnostică și tratamentul conform standardelor de îngrijire.

Creșterea presiunii intracraniene și/sau edem papilar

La pacienții tratați cu tofersen au fost raportate cazuri grave de creștere a presiunii intracraniene și/sau edem papilar. Dacă apar simptome care au legătură cu dezvoltarea acestor reacții adverse, trebuie inițiate evaluarea diagnostică și tratamentul conform standardelor de îngrijire.

Trombocitopenie și anomalii de coagulare

Au fost observate trombocitopenie și tulburări de coagulare, care includ trombocitopenia acută severă, după administrarea subcutanată sau intravenoasă de oligonucleotide antisens. Dacă este indicat din punct de vedere clinic, se recomandă testarea de laborator a trombocitelor și a coagulării înainte de administrarea de tofersen.

Toxicitate renală

A fost observată toxicitate renală după administrarea subcutanată și intravenoasă de oligonucleotide antisens. Dacă este indicat din punct de vedere clinic, se recomandă testarea prezenței proteinelor în urină (preferabil utilizând o probă prelevată din prima urină de dimineață). Dacă este decelată proteinuria crescută persistentă, trebuie luată în considerare evaluarea suplimentară.

Excipienți

Sodiu

Acest medicament conține 52 mg sodiu în fiecare 15 ml, echivalent cu 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu la adult.

Potasiu

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doza de 15 ml, adică practic „nu conține potasiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile.

Nu a fost evaluată administrarea concomitentă a altor medicamente intratecale împreună cu tofersen și nu este cunoscută siguranța acestor combinații.

Tofersen nu este un inductor sau inhibitor al metabolismului oxidativ mediat de CYP450; prin urmare, nu ar trebui să interfereze cu alte medicamente care interacționează cu aceste căi metabolice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea tofersen la femeile gravide. Studiile la animale în care tofersenul nu este activ farmacologic nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte privind toxicitatea asupra reproducerii (vezi pct. 5.3).

Tofersenul nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu există date privind utilizarea tofersen la femeie în timpul alăptării. Datele farmacodinamice disponibile la animale au evidențiat excreția tofersen în lapte (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu tofersen, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la potențialele efecte asupra fertilității la om. Studiile de toxicitate la animale au indicat că tofersenul nu pare să aibă efecte dăunătoare asupra fertilității masculilor sau femelelor (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tofersen are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care dezvoltă tulburări de vedere în timpul tratamentului cu tofersen trebuie avertizați să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse grave la participanții tratați cu tofersen au fost mielită (2,7%), creșterea presiunii intracraniene și/sau edem papilar (2,7%), radiculită (1,4%) și meningită aseptică (1,4%). Cele mai frecvente reacții adverse raportate la participanții tratați cu tofersen au fost: durere (66%), artralgie (34%), fatigabilitate (28,6%), creșterea numărului de celule albe din LCR (26,5%), creșterea proteinelor din LCR (26,5%), mialgie (19%) și febră (18,4%).

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență, utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); Foarte rare ($< 1/10\ 000$); Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse la participanții tratați cu Qalsody în Studiul 101 și Studiul 102

Sisteme și organe (SOC)	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări ale sistemului nervos	Creșterea numărului de celule albe din LCR*	Foarte frecvente
	Creșterea proteinelor din LCR	Foarte frecvente
	Edem papilar†	Frecvente
	Nevralgie	Frecvente
	Meningită aseptică††	Frecvente
	Radiculită†	Frecvente
	Mielită§	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Foarte frecvente
	Mialgie	Foarte frecvente
	Rigiditate musculo-scheletică	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere††	Foarte frecvente
	Oboseală	Foarte frecvente
	Febră	Foarte frecvente

* Creșterea numărului de celule albe din LCR include termenii preferați de creștere a celulelor albe din LCR și pleocitoză.

† Radiculită include termenii preferați de radiculopatie și radiculopatie lombară.

‡ Edem papilar include termenii preferați de edem papilar și presiune intracraniană crescută. Vezi explicația din Descrierea reacțiilor adverse (RA) selectate.

§ Mielită include termenii preferați de mielită, mielită transversală și neurosarcoidoză. Vezi explicația din Descrierea reacțiilor adverse selectate.

†† Meningita aseptică include termenii preferați de meningită chimică și meningită aseptică. Vezi explicația din Descrierea reacțiilor adverse selectate.

‡‡ Durere include termenii preferați de durere, durere de spate și durere la nivelul extremităților.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Procedura de puncție lombară

Au fost observate reacții adverse asociate cu administrarea tofersenului prin puncție lombară. Reacțiile adverse asociate în mod obișnuit cu puncția lombară sunt cefaleea, durerea de spate, sindromul post-puncție lombară, infecția. Incidența și severitatea acestor evenimente au fost în concordanță cu evenimentele preconizate să apară în cazul puncției lombare.

Mielită și/sau radiculită

În cadrul studiilor clinice, 4 participanți cărora li s-a administrat tofersen 100 mg au raportat reacții adverse grave de mielită (2,7%). Numărul dozelor de tofersen administrate înaintea debutului mielitei a variat între 5 și 15 doze. Doi participanți au fost simptomatici și 2 participanți au fost asimptomatici. Pentru toți cei 4 participanți au fost constatate modificări ale examinărilor de imagistică prin

rezonanță magnetică (IRM) legate de eveniment. Doi participanți au întrerupt tratamentul, iar evenimentul s-a remis. Pentru ceilalți 2 participanți rămași, evenimentul nu a condus la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Doi participanți cărora li s-a administrat tofersen 100 mg au raportat reacții grave de radiculită (1,4%). Numărul dozelor de tofersen administrate înaintea debutului radiculitei a variat de la 1 la 24 doze. Ambele reacții au fost simptomatice. Un participant a avut modificări ale examinărilor IRM legate de eveniment, iar un participant a avut examinarea IRM normală. Niciun participant nu a întrerupt tratamentul, iar reacțiile adverse s-au remis cu sechele în cazul unui participant și fără sechele pentru al doilea participant (vezi pct. 4.4).

Creșterea presiunii intracraniene și/sau edem papilar

Patru participanți cărora li s-a administrat tofersen 100 mg au raportat reacții adverse grave de presiune intracraniană crescută și/sau edem papilar (2,7%). Numărul dozelor de tofersen administrate înaintea debutului presiunii intracraniene crescute și/sau a edemului papilar a variat între 7 și 18 doze. Toate cele 4 reacții adverse de presiune intracraniană crescută și/sau edem papilar au fost simptomatice. Patru participanți au prezentat examinări IRM fără modificări relevante pentru eveniment. O reacție a condus în cele din urmă la oprirea definitivă a tofersen și o reacție a dus la întreruperea tratamentului cu tofersen. Toate reacțiile adverse au fost abordate terapeutic aplicând îngrijirea standard (vezi pct. 4.4).

Meningită aseptică sau chimică

Doi participanți cărora li s-a administrat tofersen 100 mg au raportat reacții adverse grave de meningită aseptică sau meningită chimică (1,4%). Numărul dozelor de tofersen administrate anterior debutului meningitei aseptice sau meningitei chimice a variat între 5 și 7 doze. Ambele reacții adverse de meningită aseptică sau chimică au fost simptomatice. Un participant a avut examinarea prin IRM fără modificări relevante pentru eveniment. Unul dintre participanți a oprit definitiv tofersen, iar celălalt participant nu a întrerupt tratamentul.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice nu au fost raportate cazuri de supradozaj asociate cu tofersen.

În cazul unui supradozaj, trebuie să se acorde îngrijire medicală de susținere care include consult din partea unui profesionist din domeniul sănătății și observarea atentă a stării clinice a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru sistemul nervos, codul ATC: **N07XX22**

SLA-SOD1 este o afecțiune autozomal-dominantă care afectează aproximativ 2% din populația cu SLA. Mutațiile în gena SOD1 duc la acumularea unei forme toxice a proteinei SOD1. Au fost

identificate peste 200 de mutații SOD1 unice asociate cu SLA, cu o durată mediană a bolii de aproximativ 2,3 ani.

Mecanism de acțiune

Gena umană SOD1 codifică o enzimă dimerică abundentă, superoxid dismutaza de cupru/zinc (Cu/ZnSOD sau SOD1), care catalizează transmutarea superoxidului (O_2^-) în oxigen (O_2) și peroxid de hidrogen (H_2O_2). La pacienții cu SLA-SOD1, mutațiile din gena SOD1 duc la acumularea unei forme toxice a proteinei SOD1, ceea ce duce la leziuni axonale și la neurodegenerare.

Tofersen este o oligonucleotidă antisens (OAS) care este complementară unei porțiuni din regiunea netranslatată 3' (3'UTR) a ARNm pentru SOD1 uman și se leagă de ARNm prin împerechere de baze Watson-Crick (hibridizare). Această hibridizare a tofersen cu ARNm cognat are ca rezultat degradarea ARNm pentru SOD1, mediată de RNază-H, ceea ce reduce amploarea sintezei proteinei SOD1.

Efecte farmacodinamice

Proteina SOD1 totală din LCR

SOD1 totală din LCR a fost măsurată în Studiile 101 partea C (VALOR) și 102 ca măsură indirectă a implicării țintei.

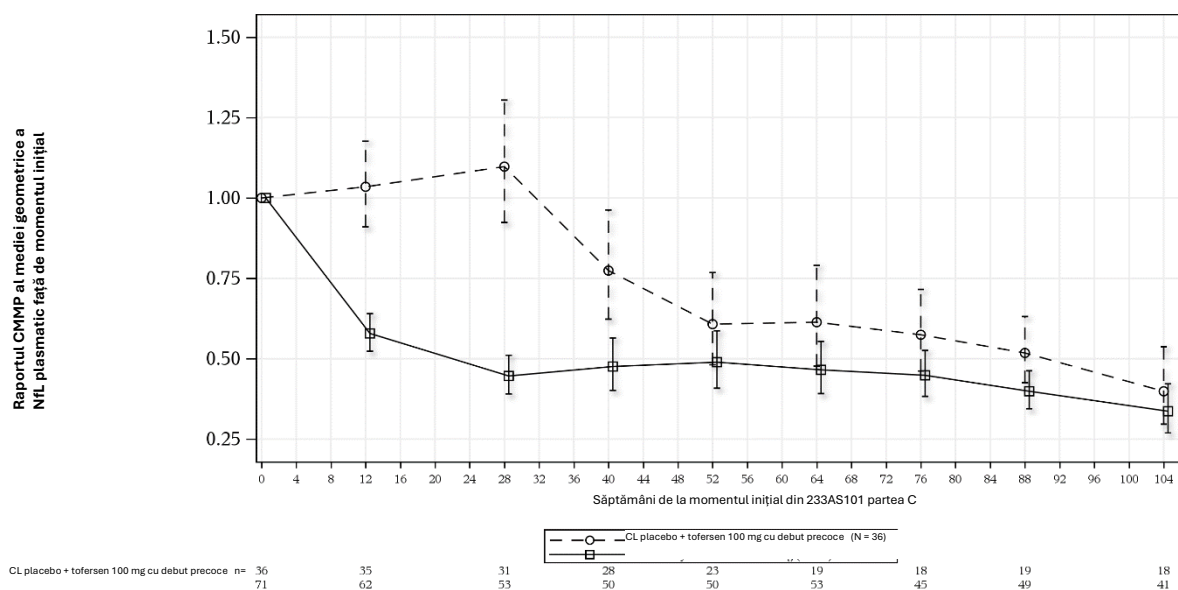
În Săptămâna 28 din Studiul 101 partea C, a fost observată o reducere a proteinei SOD1 totale din LCR de 35% (raport mediu geometric față de momentul inițial) în grupul tratat cu tofersen, comparativ cu o scădere de 2% față de momentul inițial la participanții cu placebo corespunzător din populația ITT (diferența dintre rapoartele medii geometrice pentru tofersen și placebo: 34% (Î 95%: 23%, 43%); p nominală <0,0001). SOD1 totală din LCR a scăzut până aproximativ în ziua 56, după care reducerile s-au menținut în timp.

Biomarkerul lanțului ușor neurofilamentar (NfL) din plasmă

Lanțul ușor neurofilamentar (NfL) plasmatic a fost măsurat în Studiile 101 partea C (VALOR) și 102 ca marker al leziunilor axonale și al neurodegenerării.

În Săptămâna 28 din Studiul 101 partea C, valoarea medie a NfL plasmatic a scăzut cu 55% (raport mediu geometric față de momentul inițial) la participanții tratați cu tofersen (ITT), comparativ cu o creștere de 12% cu placebo (diferența dintre rapoartele medii geometrice pentru tofersen și placebo: 60% (Î 95%: 51%, 67%); p nominală <0,0001). Concentrațiile NfL plasmatic au scăzut până aproximativ în ziua 113, după care reducerile s-au menținut în timp. Reducerile NfL în LCR au fost consecvente comparativ cu cele observate în plasmă.

Figura 1: Studiul 101 partea C: raportul mediu geometric ajustat al NfL plasmatic față de momentul inițial, în funcție de săptămâna de studiu, pentru populația ITT



Abrevieri: NfL = lanț ușor neurofilamentar; ANCOVA = analiza covarianței; MI = imputație multiplă; CMMP = cele mai mici pătrate.

- Nota 1: Momentul inițial este definit ca valoarea din ziua 1 înainte de administrarea medicamentului de studiu clinic. În cazul în care valoarea din ziua 1 lipsește, valoarea care nu lipsește (include vizita de selecție) cea mai apropiată și anterioară primei doze va fi utilizată ca valoare la momentul inițial.
- Nota 2: Valorile sub limita de cuantificare (*below limit of quantification*, BLQ) sunt stabilite la jumătate din limita inferioară de cuantificare (*lower limit of quantification*, LLOQ, 4,9 pg/ml) în calcule. Pentru datele lipsă se utilizează imputația multiplă.
- Nota 3: Analiza ITT se bazează pe modelul ANCOVA cu date cu transformare logaritmică naturală. Modelul include covariate pentru valoarea inițială corespunzătoare, adică valoarea logaritmică, durata bolii la momentul inițial de la debutul simptomelor, și utilizarea de riluzol sau edaravonă.
- Nota 4: Tabelul din partea de jos prezintă numărul de participanți la care nu s-au înregistrat lipsuri în datele observate la fiecare vizită.

Electrofiziologie cardiacă

Măsurătorile ECG și valorile pentru grupul cu tofersen 100 mg (n = 41) au fost similare cu cele ale grupului cu placebo (n = 34) în Studiul 101 partea C. Incidența anomaliilor în măsurătorile ECG a fost mai mare în grupul cu tofersen comparativ cu grupul placebo, 8 participanți (11,3%) prezentând o creștere maximă față de momentul inițial a formulei Fridericia (QTcF) >30 până la 60 ms în grupul cu tofersen comparativ cu 2 participanți (5,6%) în grupul cu placebo. Semnificația clinică a acestui dezechilibru nu este cunoscută. Niciun participant din grupul cu tofersen sau placebo nu a manifestat o creștere față de valoarea inițială a QTcF >60 ms și niciun participant nu a manifestat o valoare maximă a QTcF după valoarea inițială >480 ms.

Imunogenitate

Anticorpii anti-medicament (AAM) au fost detectați foarte frecvent. Nu a fost observată nicio dovadă a impactului AAM asupra eficacității sau siguranței. Cu toate acestea, datele sunt încă limitate.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea tofersen a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 28 de săptămâni (Studiul 101, partea C), la participanți cu vârste cuprinse între 23 și 78 de ani cu slăbiciune atribuită SLA și cu o mutație SOD1 confirmată de laboratorul central. O sută opt (108) participanți au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra tratament fie cu tofersen 100 mg, fie cu placebo timp de 24 de săptămâni (3 doze de încărcare urmate de 5 doze de întreținere). Au fost evaluate patruzeci și două (42) mutații unice SOD1, cele mai frecvente fiind p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) și p.His47Arg (n = 5). Utilizarea concomitentă de riluzol și/sau edaravonă a fost permisă pentru participanții care au luat o doză stabilă timp de cel puțin 30, respectiv 60 de zile înainte de momentul inițial al studiului.

Caracteristicile inițiale ale bolii în ansamblul populației cu intenție de tratament (ITT) au fost în general similare la participanții tratați cu tofersen (n=72) și la participanții tratați cu placebo (n=36), cu un scor total al Scalei de evaluare funcțională ALS – revizuită (ALSFRS-R) la momentul inițial de 36,9 (AS: 5,9) în grupul cu tofersen și 37,3 (AS: 5,81) în grupul cu placebo. Grupul cu tofersen a avut un timp median mai scurt de la debutul simptomelor (11,4 luni; interval: 1,7, 145,7), comparativ cu grupul cu placebo (14,6 luni; interval: 2,4, 103,2) și o valoare mediană a NfL plasmatică la momentul inițial mai mare (78,5 pg/ml; interval: 5, 329), comparativ cu grupul cu placebo (64,6 pg/ml; interval: 8, 370).

Criteriul final de evaluare primar al eficacității a fost modificarea de la momentul inițial până la săptămâna 28 a scorului total ALSFRS-R. Rezultatele au favorizat numeric tofersen, dar nu au fost semnificative din punct de vedere statistic (populația ITT: diferența medie ajustată tofersen-placebo [Î 95%]: 1,4 [-1,3, 4,1]). S-au observat diferențe mai mari din punct de vedere numeric între tofersen și placebo pe parcursul a 28 de săptămâni la pacienții cu valori inițiale NfL peste mediană [diferență medie (95% CI 3,9, (-1,0; 8,9)] comparativ cu pacienții cu valori inițiale NfL sub mediană [0,6, (-1,3,4,2)]. Rezultatele clinice secundare, de asemenea, nu au atins semnificație statistică.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tofersen la toate subgrupele de copii și adolescenți în SLA (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica dozelor unice și multiple de tofersen, administrat prin injecție intratecală, a fost evaluată în plasma și LCR provenind de la participanții adulți cu SLA cu mutație SOD1 și în țesutul de autopsie provenind de la participanții la studiul clinic decedați (n=3).

Absorbție

Concentrația minimă cea mai mare în LCR s-a înregistrat la a treia doză, care a fost ultima doză din perioada de încărcare. Acumularea a fost mică sau absentă în cazul administrării lunare de doze după faza de încărcare; raportul de acumulare pare să fie mai mic decât de 2 ori. Tofersen este transferat

rapid din LCR în circulația sistemică, cu un timp median până la concentrația plasmatică maximă (T_{max}) care a variat de la 2 la 6 ore după administrarea intratecală (i.t.). Nu a existat nicio acumulare în ceea ce privește măsurile de expunere plasmatică (C_{max} și ASC) după administrarea lunară de întreținere.

Distribuție

Tofersen administrat intratecal s-a distribuit pe scară largă în SNC, atingând valori terapeutice în țesuturile țintă ale coloanei vertebrale. Valoarea mediană a ASC plasmatică la 100 mg (date din Studiul 101 partea C)) după prima doză a fost de 13 973,1 ng/ml*h; concentrația plasmatică maximă mediană (C_{max}) a fost de 824,3 ng/ml, având loc la un interval cuprins între 4 și 6 ore după administrarea dozei. Volumul median de distribuție plasmatică a fost estimat la 50,9 l (CV% 119) în studiile 101 și 102; și a fost de 40,67 l (CV% 130) în grupul cu doza de 100 mg. Analiza farmacocinetică (FC) demonstrează că tofersen administrat intratecal este distribuit pe scară largă în țesuturile sistemului nervos central (SNC) și este transferat rapid din LCR în circulația sistemică.

Legarea la proteinele plasmatice

Tofersen este puternic legat de proteinele plasmatice umane (legat în proporție de $\geq 98\%$) la concentrații plasmatice relevante din punct de vedere clinic sau mai mari (0,1 și 3 $\mu\text{g/ml}$), ceea ce limitează filtrarea glomerulară și reduce excreția urinară a substanței active. Probabilitatea interacțiunilor medicamentoase atribuite concurenței pentru legarea la proteinele plasmatice este foarte scăzută.

Metabolizare

Tofersen este metabolizat prin hidroliză mediată de exonucleaza (3' și 5') și nu este un substrat pentru enzimele CYP450, nici un inhibitor sau inductor al acestora.

Eliminare

Principala cale de eliminare este preconizată să aibă loc prin excreția urinară a tofersen nemodificat și a metaboliților acestuia. Deși timpul de înjumătățire în țesutul SNC nu poate fi măsurat la om, timpul mediu de înjumătățire terminală prin eliminare a fost măsurat în țesutul SNC al maimuțelor *Cynomolgus* și s-a constatat că este de 31 până la 40 de zile. Valoarea mediană a clearance-ului plasmatic a fost estimată la 8,32 l/h (CV% 60,6) în Studiile 101 și 102; și a fost de 5,73 l/h (CV% 60) la doza de 100 mg.

Liniaritate/Non-liniaritate

În LCR, farmacocinetica tofersenului administrat intratecal crește mai puțin decât proporțional cu doza pentru doze cuprinse între 20 mg și 100 mg.

În plasmă, farmacocinetica tofersenului administrat intratecal crește mai mult decât proporțional cu doza pentru doze cuprinse între 20 mg și 100 mg.

Imunogenitate

Prezența anticorpilor antimedicaament (AAM) a părut să scadă clearance-ul plasmatic cu 28,0%.

Caracteristici la grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Dintre cei 166 de pacienți cărora li s-a administrat tofersen în studiile clinice, un total de 22 de pacienți aveau vârsta de 65 de ani și peste, inclusiv 2 pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste. Nu au

fost observate diferențe generale în ceea ce privește FC clinică între acești pacienți, dar datele sunt limitate.

Insuficiență renală

Nu a fost studiată farmacocinetica tofersen la ppacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu a fost studiată farmacocinetica tofersen la ppacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogeneză

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu tofersen.

Mutageneză

Tofersen nu a demonstrat nicio dovadă de mutagenitate pe baza studiilor de genotoxicitate nonclinice (mutagenitate bacteriană Ames *in vitro*, aberații cromozomiale *in vitro* și teste de micronucleu *in vivo* la șoarece).

Toxicitate asupra funcției de reproducere

S-au desfășurat studii de toxicologie asupra funcției de reproducere folosind administrarea subcutanată de tofersen la șoareci și iepuri. Într-un studiu de fertilitate și dezvoltare embrio-fetală la șoareci, masculii de șoarece din grupul cu doză mare de 30 mg/kg (>50 de ori expunerea umană [ASC] după tofersen 100 mg) au prezentat degenerare tubulară seminiferă minimă până la ușoară, dilatare a tubilor seminiferi, retenție de spermatozoizi, apoptoză a celulelor epiteliale, creșterea resturilor celulare în testicule și hipospermie în epididim. Cu toate acestea, nu au existat efecte adverse legate de tofersen asupra împerecherii și fertilității sau asupra parametrilor spermei. La femelele de șoarece nu s-a înregistrat mortalitate sau nașteri premature legate de tofersen și nu au existat efecte asupra împerecherii sau fertilității. Nu au fost observate efecte adverse legate de tofersen asupra dezvoltării embrio-fetale la șoareci și iepuri (la expuneri de peste 40 de ori mai mari decât expunerea la om la DMRO). Într-un studiu de reproducere perinatală/postnatală la șoareci, nu au existat efecte adverse asupra femelelor F0 sau asupra creșterii și dezvoltării puilor F1 la cea mai mare doză evaluată (30 mg/kg). Tofersenul a fost detectat în probele de lapte de șoarece recoltate de la toate animalele cărora li s-a administrat tofersen. Tofersenul nu este activ din punct de vedere farmacologic la șoareci și iepuri, ceea ce limitează validitatea acestor studii, deoarece efectele dăunătoare asociate cu reglarea descendentă a SOD1 nu pot fi evaluate în cadrul acestora.

Evaluarea microscopică a țesuturilor de reproducere atât la masculi, cât și la femele în studiile de toxicologie de 13 săptămâni și de 39 săptămâni la primate neumane (PNU) la care tofersenul este activ din punct de vedere farmacologic nu a evidențiat efecte asupra țesuturilor de reproducere.

Toxicologie

Într-un studiu toxicologic cu doze repetate (9 luni), administrarea intratecală de tofersen la maimuțe *Cynomolgus* adulte a fost în general bine tolerată. Excepție a făcut o femelă din grupul cu doză mare (35 mg; echivalentul a 350 mg/injecție intratecală la om) care a avut un comportament descris ca fiind crampe musculare, dorsiflexie a capului/gâtului și postură de tip opistotonos cu arcuire a spatelui după administrarea intratecală. Electroencefalograma (EEG) a indicat absența convulsiilor. Nivelurile fără efecte adverse observate (NOAEL) în studiile de toxicologie cronică cu doze repetate au fost de 150 mg/kg cu administrare subcutanată la șoarece și de 12 mg cu administrare intratecală la primate

neumane de 9 luni. Utilizând primatele neumane ca fiind specia cea mai sensibilă, o doză de 12 mg se convertește la doza echivalentă la om (DEO) de 120 mg (pe baza scalării volumului LCR de la maimuță la om). Marja de siguranță (de 1,2 ori) pentru dozele intratecale la maimuțe față de dozele intratecale la om se bazează pe DEO convertită ținând cont de diferența de volum în LCR (de aproximativ 10 ori între om și maimuță). Prin urmare, nu au fost observate efecte de toxicitate la niveluri de doză echivalente cu 120 mg la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic
Clorură de potasiu
Clorură de calciu dihidrat
Clorură de magneziu hexahidrat
Clorură de sodiu
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

42 luni

Condiții de păstrare temporară

Flaconul de Qalsody în ambalajul său original poate fi păstrat timp de până la 14 zile la temperatura camerei (a se păstra sub 30°C).

Flacoanele nedeschise de Qalsody pot fi scoase și reintroduse la frigider, dacă este necesar.
Flacoanele nedeschise pot fi scoase din ambalajul original pentru cel mult 6 ore pe zi la temperatura camerei, timp de maximum 6 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare temporară a flacoanelor nedeschise de medicament, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă de tip I de 20 ml, cu dop de cauciuc clorobutilat și un capac de sigilare de aluminiu cu capsă detașabilă din plastic.

Qalsody este disponibil în ambalaj de 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Trebuie utilizată o tehnică aseptică la prepararea și administrarea intratecală a tofersen.

Numai pentru o singură utilizare.

Instrucțiuni de pregătire a flaconului:

- Flaconul refrigerat trebuie lăsat să se încălzească la temperatura camerei (25°C) înainte de administrare, fără sursă externă de căldură.
- Flaconul nu trebuie agitat.
- Qalsody nu conține conservanți. După extragerea în seringă, soluția ajunsă la temperatura camerei trebuie administrată imediat (și nu mai târziu de 4 ore de la scoaterea din frigider); în caz contrar, soluția neutilizată trebuie aruncată.
- Soluția trebuie inspectată vizual înainte de a fi extrasă din flacon. Soluția trebuie să fie, în primul rând, lipsită de particule vizibile. Numai soluția limpede și incoloră până la ușor galbenă trebuie administrată. În caz contrar, flaconul nu trebuie utilizat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1783/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29 mai 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

