

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Qalsody 100 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 15ml injekční lahvička obsahuje 100 mg tofersenu.
Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 6,7 mg tofersenu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 15ml injekční lahvička obsahuje 52 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý, bezbarvý až slabě žlutý roztok s pH 6,7 až 7,7.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Qalsody je indikován k léčbě dospělých pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou (ALS), která je spojena s mutací genu pro superoxid dismutázu 1 (SOD1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu tofersenem má zahájit pouze lékař se zkušenostmi s léčbou ALS.

Přípravek Qalsody mají podávat zdravotničtí pracovníci se zkušenostmi s prováděním lumbálních punkcí nebo má podávání probíhat pod jejich vedením.

Dávkování

Doporučená dávka je 100 mg tofersenu na jedno ošetření.

Léčba tofersenem se má zahájit 3 nasycovacími dávkami podávanými ve 14denních intervalech.

Udržovací dávka má být potom podávána jednou za 28 dní.

Vynechané nebo opožděné dávky

Pokud je druhá nasycovací dávka podána opožděně nebo vynechána, má být tofersen podán co nejdříve a třetí nasycovací dávka má být podána po 14 dnech.

Pokud je třetí nasycovací dávka podána opožděně nebo vynechána, má být tofersen podán co nejdříve a první udržovací dávka má být podána po 28 dnech.

Pokud je udržovací dávka podána opožděně nebo vynechána, má být tofersen podán co nejdříve. Následující udržovací dávky se mají podávat každých 28 dní po poslední dávce.

Délka trvání léčby

Potřeba pokračování léčby má být pravidelně hodnocena a posuzována individuálně podle klinického stavu konkrétního pacienta a jeho odpovědi na léčbu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Zkušenosti s použitím tofersenu u starších pacientů jsou omezené. Podle dostupných klinických údajů lze však očekávat, že účinnost a bezpečnost tofersenu bude podobná jako u jiných studovaných věkových skupin. Neexistují žádné důkazy o tom, že se má při podávání tofersenu zvažovat zvláštní dávkování v závislosti na věku.

Porucha funkce ledvin

Tofersen nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Tofersen nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce jater.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Qalsody u pediatrických pacientů ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Qalsody je určen k intratekálnímu podání pomocí lumbální punkce.

- Před odstraněním plastového víčka z injekční lahvičky a natažením dávky tofersenu se doporučuje zajistit intratekální přístup.
- Těsně před podáním je třeba z injekční lahvičky odstranit plastové víčko a na injekční stříkačku nasadit jehlu, která není určena pro spinální anestezii, aby bylo možné natáhnout tofersen z injekční lahvičky. Jehla injekční stříkačky se zavede do injekční lahvičky středem pryžové zátky a z injekční lahvičky se odebere požadovaná dávka 15 ml (odpovídá 100 mg).
 - Přípravek Qalsody se nesmí ředit.
 - Externí filtry, včetně bakteriálních filtrů nebo filtrů pevných částic, nejsou vyžadovány.
- Před podáním tofersenu se doporučuje odebrat přibližně 10 ml mozkomíšního moku (*cerebrospinal spinal fluid*, CSF) pomocí jehly pro lumbální punkci.
- Tofersen se podává jako intratekální bolusová injekce pomocí jehly pro lumbální punkci po dobu 1 až 3 minut.

Pokyny k přípravě procedury:

- Pokud to vyžaduje klinický stav pacienta, lze zvažovat podání sedativ.
- Pokud to vyžaduje klinický stav pacienta, lze při provádění intratekálního podání tofersenu zvažovat použití zobrazovacích metod.
- Před odstraněním víčka na hliníkovém uzávěru injekční lahvičky je nutné se přesvědčit, že je pacient připraven. Neotevřenou injekční lahvičku lze vrátit do chladničky; celková povolená doba viz bod 6.3.
- Pacienti mají být před a po intratekální injekci vyšetřeni s ohledem na přítomnost možných zdravotních obtíží souvisejících s lumbální punkcí, aby se předešlo závažným procedurálním komplikacím.

Po podání injekce se doporučuje standardní péče po lumbální punkci.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Lumbální punkce

V souvislosti s prováděním lumbální punkce existuje riziko výskytu nežádoucích účinků (např. bolest hlavy, bolest zad, postpunkční lumbální syndrom, infekce).

Myelitida a/nebo radikulitida

U pacientů léčených tofersenem byly hlášeny závažné případy myelitidy a radikulitidy. Pokud se objeví příznaky odpovídající těmto nežádoucím účinkům, je třeba zahájit diagnostické vyšetření a léčbu v souladu se standardní zdravotní péčí.

Zvýšený intrakraniální tlak a/nebo edém papily

U pacientů léčených tofersenem byly hlášeny závažné případy zvýšeného intrakraniálního tlaku a/nebo edému papily. Pokud se objeví příznaky odpovídající těmto nežádoucím účinkům, je třeba zahájit diagnostické vyšetření a léčbu v souladu se standardní zdravotní péčí.

Trombocytopenie a koagulační abnormality

Po subkutánním nebo intravenózním podání antisense oligonukleotidů byly pozorovány koagulační abnormality a trombocytopenie, včetně akutní těžké trombocytopenie. Pokud je to klinicky indikováno, doporučuje se před podáním tofersenu provést laboratorní vyšetření počtu krevních destiček a koagulace.

Renální toxicita

Po subkutánním a intravenózním podání antisense oligonukleotidů byla pozorována renální toxicita. Pokud je to klinicky indikováno, doporučuje se provést vyšetření bílkovin v moči (nejlépe ze vzorku první ranní moči). Při přetrvávající zvýšené hladině bílkovin v moči se mají zvážit další vyšetření.

Pomocné látky

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 52 mg sodíku v 15 ml, což odpovídá 3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Draslík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné dávce 15 ml, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Souběžné podávání jiných intratekálně podávaných léčivých přípravků s tofersenem nebylo hodnoceno a není známa bezpečnost těchto kombinací.

Tofersen není induktorem ani inhibítozem oxidačního metabolismu zprostředkovaného CYP450, proto by neměl interferovat s jinými léčivými přípravky, které interagují s těmito metabolickými cestami.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání tofersenu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech, u kterých tofersen není farmakologicky aktivní, nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání tofersenu se v těhotenství a u žen ve fertiálním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Údaje o podávání tofersenu kojícím ženám nejsou k dispozici. Dostupné farmakodynamické údaje u zvířat prokázaly vylučování tofersenu do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání tofersenu.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o možných účincích na fertilitu u člověka. Studie toxicity na zvířatech ukázaly, že tofersen pravděpodobně nemá škodlivé účinky na fertilitu mužů a žen (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tofersen má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pacienti, u kterých se při používání tofersenu objeví poruchy zraku, mají být upozorněni, aby se vyhnuli řízení nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Závažné nežádoucí účinky u pacientů léčených tofersenem byly myelitida (2,7 %), zvýšení intrakraniálního tlaku a/nebo papilloedém (2,7 %), radikulitida (1,4 %) a aseptická meningitida (1,4 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u pacientů léčených tofersenem byly bolest (66 %), artralgie (34 %), únava (28,6 %), zvýšení počtu bílých krvinek v CSF (26,5 %), zvýšení hladiny bílkovin v CSF (26,5 %), myalgie (19 %) a pyrexie (18,4 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Qalsody ve studii 101 a studii 102.

| Třídy orgánových systémů (SOC) | Nežádoucí účinek | Frekvence |
|--|-------------------------------------|-------------|
| Poruchy nervového systému | Zvýšený počet bílých krvinek v CSF* | Velmi časté |
| | Zvýšená hladina bílkovin v CSF | Velmi časté |
| | Edém papily [‡] | Časté |
| | Neuralgie | Časté |
| | Aseptická meningitida ^{††} | Časté |
| | Radikulitida [†] | Časté |
| | Myelitida [§] | Časté |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Artralgie | Velmi časté |
| | Myalgie | Velmi časté |
| | Muskuloskeletální ztuhlost | Časté |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Bolest ^{‡‡} | Velmi časté |
| | Únava | Velmi časté |
| | Pyrexie | Velmi časté |

* Zvýšený počet bílých krvinek v CSF zahrnuje preferované termíny zvýšený počet bílých krvinek v CSF a pleocytózu.

† Radikulitida zahrnuje preferované termíny radikulopatie a lumbální radikulopatie.

‡ Edém papily zahrnuje preferované termíny edém papily a zvýšený intrakraniální tlak. Viz diskuse v odstavci Popis vybraných nežádoucích účinků.

§ Myelitida zahrnuje preferované termíny myelitida, transverzální myelitida a neurosarkoidóza. Viz diskuse v odstavci Popis vybraných nežádoucích účinků.

†† Aseptická meningitida zahrnuje preferované termíny chemicky indukovaná meningitida a aseptická meningitida. Viz diskuse v odstavci Popis vybraných nežádoucích účinků.

‡‡ Bolest zahrnuje preferované termíny bolest, bolest zad a bolest v končetině.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Lumbální punkce

Byly pozorovány nežádoucí účinky spojené s podáváním tofersenu pomocí lumbální punkce. Mezi nežádoucí účinky běžně spojené s lumbální punkcí patří bolest hlavy, bolest zad, postlumbální punkční syndrom, infekce. Incidence a závažnost těchto příhod odpovídaly příhodám, které se při lumbální punkci očekávaly.

Myelitida a/nebo radikulitida

V klinických studiích hlásili 4 pacienti, kterým byl podáván tofersen v dávce 100 mg, závažné nežádoucí účinky v podobě myelitidy (2,7 %). Počet dávek tofersenu podaných před nástupem myelitidy se pohyboval v rozmezí od 5 do 15 dávek. U dvou pacientů se příznaky projevíly a 2 pacienti byli asymptomaticí. Všichni 4 pacienti měli abnormální nález na magnetické rezonanci (MR) související s touto příhodou. Dva pacienti léčbu přerušili a příhoda odezněla. U zbývajících 2 pacientů nevedla příhoda k přerušení léčby (viz bod 4.4).

Dva pacienti, kterým byl podáván tofersen v dávce 100 mg, hlásili závažné nežádoucí účinky v podobě radikulitidy (1,4 %). Počet dávek tofersenu podaných před nástupem radikulitidy se pohyboval v rozmezí od 1 do 24 dávek. Oba případy byly symptomatické. Jeden pacient měl abnormální nález na MR související s touto příhodou a u jednoho pacienta byl nález na MR normální. Žádný z pacientů nepřerušil léčbu a nežádoucí účinky odezněly s následky u jednoho a bez následků u druhého pacienta (viz bod 4.4).

Zvýšený intrakraniální tlak a/nebo edém papily

Čtyři pacienti, kterým byl podáván tofersen v dávce 100 mg, hlásili závažné nežádoucí účinky v podobě zvýšeného intrakraniálního tlaku a/nebo edému papily (2,7 %). Počet dávek tofersenu podaných před nástupem zvýšeného intrakraniálního tlaku a/nebo edému papily se pohyboval v rozmezí od 7 do 18 dávek. Všechny 4 nežádoucí účinky ve formě zvýšeného intrakraniálního tlaku a/nebo edému papily byly symptomatické. Všichni čtyři pacienti měli MR bez nálezu souvisejícího

s touto příhodou. Jeden nežádoucí účinek nakonec vedl k trvalému ukončení podávání tofersenu a jeden nežádoucí účinek vedl k přerušení léčby tofersenem. Všechny nežádoucí účinky byly zvládnutelné pomocí standardní zdravotní péče (viz bod 4.4).

Aseptická nebo chemicky indukovaná meningitida

Dva pacienti, kterým byl podáván tofersen v dávce 100 mg, hlásili závažné nežádoucí účinky v podobě aseptické nebo chemicky indukované meningitidy (1,4 %). Počet dávek tofersenu podaných před nástupem aseptické nebo chemicky indukované meningitidy se pohyboval v rozmezí od 5 do 7 dávek. Oba případy aseptické nebo chemicky indukované meningitidy byly symptomatické. Jeden pacient měl MR bez nálezu souvisejícího s danou příhodou. U jednoho pacienta bylo podávání tofersenu ukončeno a druhý pacient v léčbě pokračoval.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyly hlášeny žádné případy předávkování spojené s používáním tofersenu.

V případě předávkování je třeba poskytnout podpůrnou lékařskou péči včetně konzultace se zdravotnickým pracovníkem a pečlivého sledování klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva nervového systému, ATC kód: **N07XX22**

SOD1-ALS je primárně autozomálně dominantní onemocnění, které postihuje přibližně 2 % populace s ALS. Mutace genu SOD1 vedou k hromadění toxické formy proteinu SOD1. Bylo identifikováno více než 200 unikátních mutací SOD1 spojených s ALS s mediánem trvání nemoci přibližně 2,3 roku.

Mechanismus účinku

Lidský gen SOD1 kóduje hojně se vyskytující dimerní enzym, měď/zinek superoxid dismutázu (Cu/ZnSOD nebo SOD1), který katalyzuje přeměnu superoxidu (O_2^-) na kyslík (O_2) a peroxid vodíku (H_2O_2). U pacientů s SOD1-ALS vedou mutace genu SOD1 k hromadění toxické formy proteinu SOD1, což má za následek axonální poškození a neurodegeneraci.

Tofersen je antisense oligonukleotid (*antisense oligonucleotide*, ASO), který je komplementární k části 3' nepřekládané oblasti (*3' untranslated region*, 3'UTR) mRNA pro lidskou SOD1 a váže se na mRNA párováním bází dle Watsona-Cricka (hybridizace). Tato hybridizace tofersenu s kognátní mRNA má za následek degradaci mRNA, kódující SOD1, zprostředkovanou RNázou-H, což snižuje množství syntézy proteinu SOD1.

Farmakodynamické účinky

Celkové množství proteinu SOD1 v CSF

Celkové množství SOD1 v CSF bylo měřeno v části C studie 101 (VALOR) a studii 102 jako nepřímý ukazatel cílového navázání léčiva.

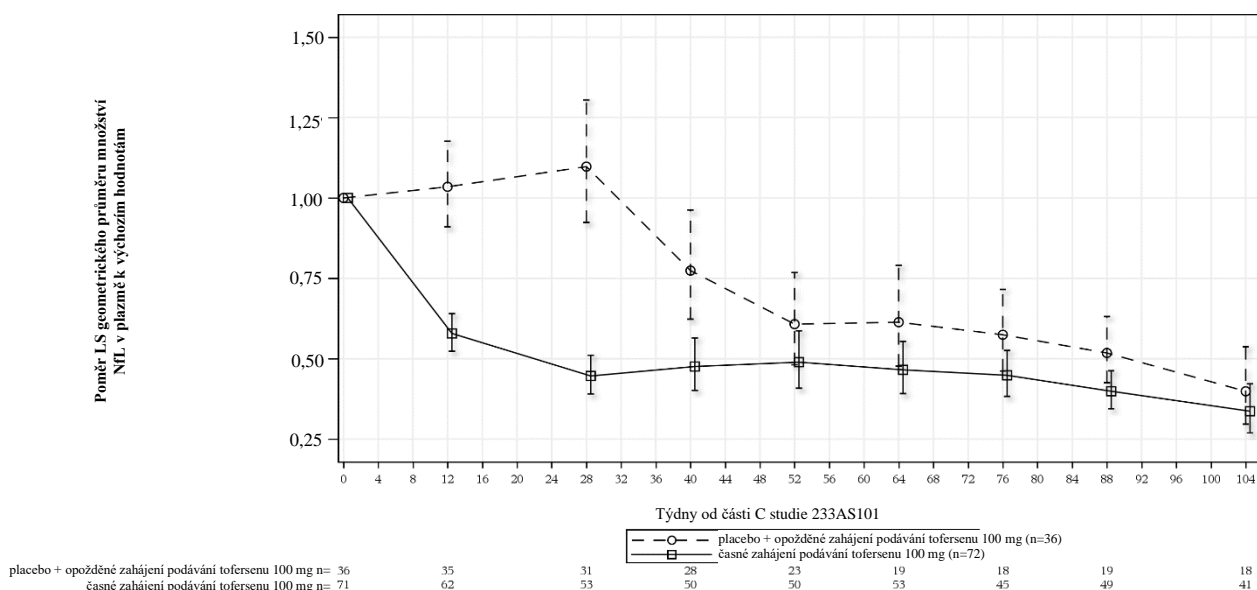
V části C studie 101 bylo ve 28. týdnu pozorováno snížení celkového množství proteinu SOD1 v CSF o 35 % (poměr geometrického průměru k výchozí hodnotě) ve skupině léčené tofersenem v porovnání s 2% poklesem oproti výchozí hodnotě u příslušných pacientů na placebo v populaci ITT (rozdíl v poměrech geometrických průměrů pro tofersen oproti placebo: 34 % (95% CI: 23 %, 43 %)). Celková hodnota SOD1 v CSF klesala přibližně do 56. dne, poté se snížení v průběhu času ustálilo.

Biomarker lehkých řetězců neurofilament (NfL) v plazmě

Množství lehkých řetězců neurofilament (*neurofilament light*, NfL) v plazmě bylo měřeno v části C studie 101 (VALOR) a studii 102 jako marker axonálního poškození a neurodegenerace.

V části C studie 101 byla ve 28. týdnu průměrná hladina NfL v plazmě snížena o 55 % (poměr geometrického průměru k výchozí hodnotě) u pacientů léčených tofersenem (populace ITT) ve srovnání s 12% zvýšením u pacientů na placebo (rozdíl v poměrech geometrických průměrů pro tofersen oproti placebo: 60 % (95% CI: 51 %, 67 %)). Hladiny NfL v plazmě klesaly přibližně do 113. dne, poté se snížení v průběhu času ustálilo. Snížení množství NfL v CSF bylo ve srovnání se snížením zaznamenaným v plazmě konzistentní.

Obrázek 1: Studie 101, část C: upravený poměr geometrického průměru množství NfL v plazmě k výchozím hodnotám podle týdne studie pro populaci ITT



Zkratky: NfL = lehké řetězce neurofilament (*neurofilament light*); ANCOVA = analýza kovariance (*analysis of covariance*); MI = vícenásobná imputace (*multiple imputation*); LS = metoda nejmenších čtverců (*least square*).

Poznámka 1: Výchozí hodnota je definována jako hodnota z 1. dne před podáním léku v rámci klinické studie. Pokud hodnota z 1. dne chybí, použije se jako výchozí hodnota ta hodnota, která nechybí (včetně screeningové návštěvy) a která je nejbližší první dávce a předchází první dávce.

Poznámka 2: Hodnoty pod mezí stanovitelnosti (*below limit of quantitation*, (BLQ)) jsou při výpočtech nastaveny na polovinu dolní meze stanovitelnosti (*lower limit of quantitation*, LLOQ; 4,9 pg/ml). Pro chybějící údaje se používá vícenásobná imputace.

Poznámka 3: Analýza ITT je založena na modelu ANCOVA s přirozenou logaritmickou transformací dat. Model zahrnuje kovariáty pro odpovídající výchozí hodnotu, tj. logaritmickou hodnotu, výchozí dobu trvání onemocnění od nástupu příznaků a používání riluzolu nebo edaravonu.

Poznámka 4: V dolní části tabulky je uveden počet pacientů, u kterých při každé návštěvě nebyly zjištěny žádné chybějící údaje.

Elektrofyzilogie srdce

V části C studie 101 byly hodnoty stanovené pomocí EKG pro skupinu používající tofersen v dávce 100 mg (n = 41) podobné jako u skupiny používající placebo (n = 34). Incidence abnormalit výsledků

EKG byla vyšší ve skupině s tofersenem ve srovnání se skupinou s placebem, přičemž 8 pacientů (11,3 %) vykazovalo maximální zvýšení oproti výchozí hodnotě s použitím korekce podle Fridericia (QTcF) > 30 až 60 ms ve skupině s tofersenem ve srovnání se 2 pacienty (5,6 %) ve skupině s placebem. Klinický význam této nerovnováhy není znám. U žádného pacienta ve skupině s tofersenem nebo placebem nedošlo ke zvýšení QTcF oproti výchozí hodnotě o > 60 ms a u žádného pacienta se po zahájení studie nezaznamenala maximální hodnota QTcF > 480 ms.

Imunogenita

Protilátky proti léku (*anti-drug antibodies*, ADA) byly zjištěny velmi často. Nebyl pozorován žádný důkaz vlivu ADA na účinnost nebo bezpečnost. Údaje jsou však stále omezené.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost tofersenu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii (studie 101, část C) trvající 28 týdnů u pacientů ve věku 23 let až 78 let se slabostí způsobenou ALS a mutací SOD1 potvrzenou centrální laboratoří. Sto osm (108) pacientů bylo randomizováno v poměru 2:1, přičemž byli léčeni buď tofersenem v dávce 100 mg nebo placebem po dobu 24 týdnů (3 nasycovací dávky a 5 udržovacích dávek). Bylo vyhodnoceno 42 unikátních mutací SOD1, z nichž nejčastější byly p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) a p.His47Arg (n = 5). Souběžné používání riluzolu a/nebo edaravonu bylo povoleno pacientům, kterým byla podávána stabilní dávka nejméně 30 dní, resp. 60 dní před zahájením studie.

Výchozí charakteristiky onemocnění v celkové populaci podle původního léčebného záměru (*intent to treat*, ITT) byly obecně podobné u pacientů léčených tofersenem (n = 72) a pacientů léčených placebem (n = 36), s výchozím celkovým skóre podle revidované stupnice funkčního hodnocení amyotrofické laterální sklerózy (*amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised*, ALSFRS-R) 36,9 (SD: 5,9) ve skupině léčené tofersenem a 37,3 (SD: 5,81) ve skupině léčené placebem. Skupina léčená tofersenem měla kratší medián doby od nástupu příznaků (11,4 měsíce; rozmezí: 1,7; 145,7) ve srovnání se skupinou léčenou placebem (14,6 měsíce; rozmezí: 2,4; 103,2) a vyšší medián výchozí plazmatické hladiny NfL (78,5 pg/ml; rozmezí 5 až 329) ve srovnání se skupinou léčenou placebem (64,6 pg/ml; rozmezí: 8 až 370).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna od výchozího stavu do 28. týdne v celkovém skóre ALSFRS-R. Výsledky numericky vyzněly ve prospěch tofersenu, ale nebyly statisticky významné (populace ITT: upravený rozdíl průměrů tofersen-placebo [95% CI]: 1,4 [-1,3; 4,1]). Numericky větší rozdíly mezi tofersenem a placebem byly pozorovány v průběhu 28 týdnů u pacientů s výchozími hodnotami NfL nad mediánem [průměrný rozdíl (95% CI) 3,9; (-1,0; 8,9)] ve srovnání s pacienty s výchozími hodnotami NfL pod mediánem [0,6; (-1,3; 4,2)]. Sekundární klinické výsledky rovněž nedosáhly statistické významnosti.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s tofersenem u všech podskupin pediatrické populace s ALS (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika po jedné dávce a více dávkách tofersenu podávaného intratekálně injekcí byla stanovena v plazmě a CSF dospělých pacientů s ALS s mutací SOD1 a tkáni odebrané při pitvě zemřelých účastníků klinické studie (n = 3).

Absorpce

Maximální koncentrace v CSF před podáním další dávky se objevila při třetí dávce, která byla poslední dávkou v nasycovacím období. Při podávání dávek v měsíčních intervalech po nasycovací fázi nedošlo k žádné nebo pouze malé akumulaci; zdá se, že poměr akumulace je menší než dvojnásobný. Tofersen rychle přechází z CSF do systémové cirkulace, přičemž medián doby do dosažení maximální koncentrace (T_{max}) v plazmě se pohybuje od 2 do 6 hodin po intratekálním (IT) podání. Po podávání udržovacích dávek v měsíčních intervalech nedocházelo k žádné akumulaci v parametrech plazmatické expozice (C_{max} a AUC).

Distribuce

Tofersen podávaný intratekálně byl ve velké míře distribuován v centrálním nervovém systému (CNS) a dosáhl terapeutických hladin v cílových tkáních míchy. Medián plazmatické AUC při dávce 100 mg (údaje z části C studie 101) byl po první dávce 13 973,1 ng/ml*h; medián maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) byl 824,3 ng/ml, k čemuž došlo za 4-6 hodin po podání dávky. Medián distribučního objemu v plazmě byl ve studiích 101 a 102 odhadnut na 50,9 l (119 % CV) a ve skupině s dávkou 100 mg činil 40,67 l (130 % CV). Farmakokinetická (PK) analýza ukazuje, že intratekálně podaný tofersen je ve velké míře distribuován do tkání centrálního nervového systému (CNS) a rychle přechází z CSF do systémové cirkulace.

Vazba na plazmatické bílkoviny

Tofersen je při klinicky relevantních nebo vyšších plazmatických koncentracích (0,1 a 3 µg/ml) ve velké míře vázán na lidské plazmatické bílkoviny ($\geq 98\%$ vazba), což omezuje glomerulární filtraci a snižuje vylučování léčivé látky močí. Pravděpodobnost interakcí mezi léčivými v důsledku kompetice s vazbou na plazmatické bílkoviny je velmi nízká.

Biotransformace

Tofersen se metabolizuje prostřednictvím hydrolyzy zprostředkované exonukleázou (3'- a 5') a není substrátem ani inhibitorem a ani induktorem enzymů CYP450.

Eliminace

Předpokládá se, že primární cesta eliminace probíhá prostřednictvím vylučování nezměněného tofersenu a jeho metabolitů močí. Ačkoli poločas eliminace v tkáni CNS nelze u člověka stanovit, průměrný terminální poločas eliminace byl stanoven v tkáni CNS makaka jávského a bylo zjištěno, že činí 31 až 40 dní. Medián plazmatické clearance byl ve studiích 101 a 102 odhadnut na 8,32 l/h (60,6 % CV) a ve skupině s dávkou 100 mg činil 5,73 l/h (60 % CV).

Linearita/nelinearita

V CSF se farmakokinetika tofersenu podávaného intratekálně zvyšuje méně, než je úměrné dávce pro dávky v rozmezí od 20 mg do 100 mg.

V plazmě se farmakokinetika tofersenu podávaného intratekálně zvyšuje více, než je úměrné dávce pro dávky v rozmezí od 20 mg do 100 mg.

Imunogenita

Ukázalo se, že přítomnost protilátek proti léčivu (ADA) snižuje plazmatickou clearance o 28,0 %.

Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti

Ze 166 pacientů, kterým byl podáván tofersen v klinických studiích, bylo celkem 22 pacientů ve věku 65 let a starších, včetně 2 pacientů ve věku 75 let a starších. Mezi těmito pacienty nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v klinické farmakokinetice, ale údaje jsou omezené.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika tofersenu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla hodnocena.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika tofersenu u pacientů s poruchou funkce jater nebyla hodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogeneze

Studie karcinogenity s tofersenem nebyly provedeny.

Mutageneze

Na základě neklinických studií genotoxicity (Amesův test bakteriální mutagenity *in vitro*, test chromozomových aberací *in vitro* a *in vivo* mikrojadérové testy na myších) nebyly u tofersenu prokázány žádné známky mutagenity.

Reprodukční toxicita

Studie reprodukční toxicity byly provedeny pomocí subkutánního podávání tofersenu u myší a králíků. Ve studii zaměřené na fertilitu a embryofetální vývoj u myší se u samců myší ve skupině s vysokou dávkou 30 mg/kg (> 50násobek expozice u člověka [AUC] po podání tofersenu v dávce 100 mg) vyskytly minimální až mírná degenerace semenných kanálků, dilatace semenných kanálků, retence spermatid, apoptóza epiteliálních buněk, zvýšené množství buněčných zbytků ve varlatech a hypospermie v nadvarleti. V souvislosti s tofersenem však nebyly zjištěny žádné nepříznivé účinky na páření a fertilitu nebo parametry spermií. U samic myší nebyla zjištěna v souvislosti s tofersenem žádná mortalita ani nedošlo k předčasnému porodu a nebyly zjištěny žádné účinky na páření nebo fertilitu. U myší a králíků nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky související s tofersenem na vývoj embrya a plodu (při expozici vyšší než 40násobek expozice u člověka při podání maximální doporučené dávky u člověka (*maximum recommended human dose*, MRHD)). V perinatální/postnatální reprodukční studii na myších nebyly při nejvyšší hodnocené dávce (30 mg/kg) zjištěny žádné nežádoucí účinky na samice F0 ani na růst a vývoj mláďat F1. Tofersen byl zjištěn ve vzorcích myšího mléka u všech zvířat, kterým byl tofersen podáván. Tofersen není u myší a králíků farmakologicky aktivní, což omezuje validitu těchto studií, protože v nich nelze hodnotit škodlivé účinky spojené se s down-regulací SOD1.

V toxikologických studiích trvajících 13 týdnů a 39 týdnů neodhalilo mikroskopické hodnocení reprodukčních tkání samců i samic nehumánních primátů (*non-human primate*, NHP), u kterých je tofersen farmakologicky aktivní, žádné účinky na reprodukční tkáň.

Toxikologie

Ve studii toxicity po opakovaném podávání (9 měsíců) bylo intratekální podání tofersenu dospělým makakům jávským obecně dobře snášeno. Výjimkou byla samice ve skupině s vysokou dávkou (35 mg; ekvivalent 350 mg na jednu intratekální injekci u člověka), u které bylo chování po intratekální dávce popsáno jako svalové křeče, dorzální flexe hlavy/krku a jakoby opistotonické držení zad. Elektroencefalogram (EEG) ukázal nepřítomnost záchvatu. Hladiny bez pozorovaných nežádoucích účinků (*no observed adverse effect levels*, NOAEL) v chronických studiích toxicity po opakovaném podávání byly 150 mg/kg při subkutánním podání u myší a 12 mg při intratekálním podání u 9měsíčního nehumánního primáta. Při použití nehumánních primátů jako nejcitlivějšího druhu se dávka 12 mg převede na ekvivalent dávky u člověka (*human equivalent dose*, HED) 120 mg (na základě přepočtu objemu mozkomíšního moku opice na člověka). Bezpečnostní rozpětí (1,2násobek) pro intratekální dávky u opic vůči intratekálním dávkám u lidí vychází z přepočteného HED s přihlédnutím k rozdílu v objemu CSF (přibližně 10násobek mezi lidmi a opicemi). Proto nebyly při dávkách odpovídajících 120 mg u lidí pozorovány žádné toxické účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid draselný
Dihydrát chloridu vápenatého
Hexahydrát chloridu hořečnatého
Chlorid sodný
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

Podmínky pro dočasné uchování

Injekční lahvičku přípravku Qalsody je možné uchovávat v krabičce při pokojové teplotě (uchovávejte při teplotě do 30 °C) po dobu až 14 dní.

Neotevřené injekční lahvičky přípravku Qalsody lze v případě potřeby z chladničky vyjmout a pak je opět do chladničky vrátit. Neotevřené injekční lahvičky lze vyjmout z krabičky na dobu nejvýše 6 hodin denně při pokojové teplotě po dobu maximálně 6 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky pro dočasné uchování neotevřených injekčních lahviček léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička o objemu 20 ml z čirého skla třídy I s chlorbutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhovacím víčkem.

Přípravek Qalsody je dostupný v balení po 1 injekční lahvičce.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při přípravě a intratekálním podání tofersenu se musí dodržovat aseptické postupy.

Pouze k jednorázovému použití.

Pokyny k přípravě injekční lahvičky:

- Chlazená injekční lahvička se má před podáním nechat dosáhnout pokojové teploty (25 °C). K zahřátí injekční lahvičky se nesmí používat vnější zdroje tepla.

- Injekční lahvička se nesmí protřepávat.
- Přípravek Qalsody neobsahuje žádné konzervační látky. Po natažení do injekční stříkačky podejte roztok okamžitě (do 4 hodin od vyjmutí z chladničky) při pokojové teplotě, jinak musí být zlikvidován.
- Před natažením roztoku z injekční lahvičky je třeba roztok vizuálně zkontrolovat. Roztok nesmí obsahovat viditelné částice. Podávat se má pouze čirý, bezbarvý až slabě žlutý roztok. Pokud tomu tak není, injekční lahvička se nesmí použít.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1783/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. května 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

05/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.