

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Qalsody 100 mg solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 15 ml contiene 100 mg de tofersén.

Cada ml contiene 6,7 mg de tofersén.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial de 15 ml contiene 52 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Solución transparente e incolora a ligeramente amarilla con un pH de 6,7 a 7,7.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Qalsody está indicado para el tratamiento de adultos con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) asociada a una mutación en el gen de la superóxido dismutasa 1 (SOD1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con tofersén únicamente debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la ELA.

Qalsody debe ser administrado por profesionales sanitarios con experiencia en la realización de punciones lumbares, o bajo su dirección.

Posología

La dosis recomendada es de 100 mg de tofersén por tratamiento.

El tratamiento con tofersén se debe iniciar con 3 dosis de carga administradas a intervalos de 14 días.

A partir de entonces, se debe administrar una dosis de mantenimiento cada 28 días.

Dosis olvidadas o retrasadas

Si se retrasa o se olvida la segunda dosis de carga, se debe administrar tofersén lo antes posible, y la tercera dosis de carga se debe administrar 14 días después.

Si se retrasa o se olvida la tercera dosis de carga, se debe administrar tofersén lo antes posible, y la primera dosis de mantenimiento se debe administrar 28 días después.

Si se retrasa o se olvida una dosis de mantenimiento, tofersén se debe administrar lo antes posible. Las siguientes dosis de mantenimiento se deben administrar cada 28 días a partir de la última dosis.

Duración del tratamiento

Se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La experiencia con el uso de tofersén en pacientes de edad avanzada es limitada. Sin embargo, a partir de los datos clínicos disponibles, se espera que la eficacia y la seguridad de tofersén sean similares a las de otros grupos de edad estudiados.

No hay evidencias que indiquen que deban tenerse en cuenta dosis especiales en función de la edad cuando se administra tofersén.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso de tofersén en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el uso de tofersén en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Qalsody en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Qalsody se administra por vía intratecal mediante punción lumbar.

- Se recomienda asegurar el acceso intratecal antes de retirar la cápsula de cierre de plástico del vial y extraer la dosis de tofersén.
- Justo antes de la administración, se debe retirar la cápsula de cierre de plástico del vial y conectar una aguja para anestesia no raquídea a la jeringa con el fin de extraer tofersén del vial. La aguja de la jeringa se introduce en el vial por la parte central del septo para extraer la dosis requerida de 15 ml (equivalente a 100 mg) del vial.
 - Qalsody no se debe diluir.
 - No se requieren filtros externos, ni filtros bacterianos ni de partículas.
- Se recomienda extraer aproximadamente 10 ml de líquido cefalorraquídeo (LCR) con una aguja de punción lumbar antes de la administración de tofersén.
- Tofersén se administra en inyección intratecal en bolo, utilizando una aguja de punción lumbar durante 1 a 3 minutos.

Instrucciones para la preparación del procedimiento:

- Si el estado clínico del paciente lo indica, se puede considerar la sedación.
- Si el estado clínico del paciente lo indica, se puede considerar la obtención de imágenes para guiar la administración intratecal de tofersén.
- Antes de retirar la tapa sobre el septo de aluminio del vial, se debe confirmar que el paciente está preparado. Un vial sin abrir se puede volver a guardar en la nevera durante el tiempo total permitido (ver sección 6.3).

- Se debe evaluar a los pacientes antes y después de la inyección intratecal para detectar la presencia de posibles afecciones relacionadas con la punción lumbar, con el fin de evitar complicaciones graves del procedimiento.

Tras la inyección, se recomiendan los cuidados habituales posteriores a la punción lumbar.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Procedimiento de la punción lumbar

Existe el riesgo de que se produzcan reacciones adversas como parte del procedimiento de la punción lumbar (p. ej., cefalea, dorsalgia, síndrome postpunción lumbar, infección).

Mielitis y/o radiculitis

Se han notificado casos graves de mielitis y radiculitis en pacientes tratados con tofersén. Si aparecen síntomas compatibles con estas reacciones adversas, se deben iniciar una evaluación diagnóstica y el tratamiento de acuerdo con las guías de tratamiento habituales.

Presión intracraneal aumentada o papiledema

Se han notificado casos graves de presión intracraneal aumentada o papiledema en pacientes tratados con tofersén. Si aparecen síntomas compatibles con estas reacciones adversas, se deben iniciar una evaluación diagnóstica y el tratamiento de acuerdo con las guías de tratamiento habituales.

Trombocitopenia y anomalías de la coagulación

Se han observado anomalías en la coagulación y trombocitopenia, incluso trombocitopenia aguda grave, tras la administración de otros oligonucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea o intravenosa. Si está clínicamente indicado, se recomienda realizar un análisis de sangre para controlar los niveles de plaquetas y la coagulación antes de la administración de tofersén.

Toxicidad renal

Se ha observado toxicidad renal tras la administración de otros oligonucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea e intravenosa. Si está clínicamente indicado, se recomienda realizar un análisis de orina para controlar los niveles de proteína en orina (preferiblemente utilizando la primera orina de la mañana). En caso de proteinuria persistente, se debe considerar la realización de evaluaciones adicionales.

Excipientes

Sodio

Este medicamento contiene 52 mg de sodio por cada 15 ml equivalente al 3 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Potasio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por dosis de 15 ml; esto es, esencialmente “exento de potasio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha evaluado la administración de otros medicamentos intratecales junto con tofersén y se desconoce la seguridad de estas combinaciones.

Tofersén no es un inductor ni un inhibidor del metabolismo oxidativo mediado por CYP450; por lo tanto, no debe interferir con otros medicamentos que interactúan con estas vías metabólicas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de tofersén en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales en los que tofersén no es farmacológicamente activo no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar tofersén durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

No hay datos relativos al uso de tofersén durante la lactancia en humanos. Los datos farmacodinámicos disponibles en animales muestran que tofersén se excreta en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre los efectos potenciales sobre la fertilidad en humanos. Los estudios de toxicidad realizados en animales han indicado que tofersén no parece tener efectos perjudiciales sobre la fertilidad de los machos o las hembras (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de tofersén sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir a los pacientes que presenten alteraciones visuales con tofersén que eviten conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves observadas en los participantes tratados con tofersén fueron mielitis (2,7 %), presión intracraneal aumentada o papiledema (2,7 %), radiculitis (1,4 %) y meningitis aséptica (1,4 %). Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los participantes tratados con tofersén fueron dolor (66 %), artralgia (34 %), fatiga (28,6 %), leucocitos aumentados en LCR (26,5 %), proteína elevada en LCR (26,5 %), mialgia (19 %) y pirexia (18,4 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco

frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas observadas en los participantes tratados con Qalsody en el estudio 101 y en el estudio 102

Clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés)	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Leucocitos aumentados en LCR *	Muy frecuentes
	Proteína elevada en LCR	Muy frecuentes
	Papiledema [‡]	Frecuentes
	Neuralgia	Frecuentes
	Meningitis aséptica ^{††}	Frecuentes
	Radiculitis [†]	Frecuentes
	Mielitis [§]	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	Mialgia	Muy frecuentes
	Rigidez musculoesquelética	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor ^{‡‡}	Muy frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes
	Pirexia	Muy frecuentes

* Leucocitos aumentados en LCR incluye los términos preferentes de leucocitos aumentados en LCR y pleocitosis.

† Radiculitis incluye los términos preferentes de radiculopatía y radiculopatía lumbar.

‡ Papiledema incluye los términos preferentes de papiledema y presión intracraneal aumentada. Ver análisis en Descripción de las reacciones adversas (RA) seleccionadas.

§ Mielitis incluye los términos preferentes de mielitis, mielitis transversa y neurosarcooidosis. Ver análisis en Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.

†† Meningitis aséptica incluye los términos preferentes de meningitis química y meningitis aséptica. Ver análisis en Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.

‡‡ Dolor incluye los términos preferentes de dolor, dolor de espalda y dolor en una extremidad.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Procedimiento de punción lumbar

Se han observado reacciones adversas asociadas a la administración de tofersén mediante punción lumbar. Las reacciones adversas frecuentemente asociadas a la punción lumbar son cefalea, dolor de espalda, síndrome de pospunción lumbar e infección. La incidencia y la gravedad de estos acontecimientos fueron consistentes con los acontecimientos que se espera que se produzcan con la punción lumbar.

Mielitis o radiculitis

En los estudios clínicos, 4 participantes tratados con 100 mg de tofersén notificaron reacciones graves de mielitis (2,7 %). El número de dosis de tofersén recibidas antes de la aparición de mielitis osciló entre 5 y 15 dosis. Dos participantes manifestaron síntomas y los otros 2 participantes fueron asintomáticos. Los 4 participantes presentaron hallazgos anómalos en la resonancia magnética (RM) relacionados con el acontecimiento. Dos participantes interrumpieron el tratamiento y el acontecimiento remitió. En los 2 participantes restantes, el acontecimiento no dio lugar a la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

Dos participantes tratados con 100 mg de tofersén notificaron reacciones graves de radiculitis (1,4 %). El número de dosis de tofersén recibidas antes del inicio de radiculitis osciló entre 1 y 24 dosis. Ambas reacciones fueron sintomáticas. Un participante presentó hallazgos anómalos en la RM relacionados con el acontecimiento y el otro participante presentó una RM normal. Ningún participante interrumpió el tratamiento y las reacciones remitieron con secuelas en un participante y sin secuelas en el segundo participante (ver sección 4.4).

Presión intracraneal aumentada o papiledema

Cuatro participantes tratados con 100 mg de tofersén notificaron reacciones graves de presión intracraneal aumentada y/o papiledema (2,7 %). El número de dosis de tofersén recibidas antes de la aparición de presión intracraneal aumentada y/o papiledema osciló entre 7 y 18 dosis. Las 4 reacciones de presión intracraneal aumentada y/o papiledema fueron sintomáticas. Los cuatro participantes presentaron una RM sin hallazgos relacionados con el acontecimiento. Una reacción condujo finalmente a la suspensión permanente de tofersén y otra reacción dio lugar a la interrupción del tratamiento con tofersén. Todas las reacciones fueron manejables con tratamiento convencional (ver sección 4.4).

Meningitis aséptica o química

Dos participantes tratados con 100 mg de tofersén notificaron reacciones graves de meningitis aséptica o química (1,4 %). El número de dosis de tofersén recibidas antes de la aparición de meningitis aséptica o química osciló entre 5 y 7 dosis. Ambas reacciones de meningitis aséptica o química fueron sintomáticas. Un participante presentó una RM sin hallazgos relacionados con el acontecimiento. Un participante interrumpió el tratamiento con tofersén mientras que el otro participante no.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis asociados a tofersén en los estudios clínicos.

En caso de sobredosis, debe prestarse atención médica de apoyo que incluya la consulta con un profesional médico y una estrecha observación de la situación clínica del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros fármacos del sistema nervioso, código ATC: **N07XX22**

La ELA-SOD1 es un trastorno principalmente autosómico dominante que afecta aproximadamente al 2 % de la población con ELA. Las mutaciones en el gen SOD1 dan lugar a la acumulación de una forma tóxica de la proteína SOD1. Se han identificado más de 200 mutaciones de SOD1 únicas asociadas a la ELA, con una mediana de la duración de la enfermedad de aproximadamente 2,3 años.

Mecanismo de acción

El gen humano SOD1 codifica una enzima dimérica abundante, la superóxido dismutasa de cobre/zinc (Cu/ZnSOD o SOD1), que cataliza la dismutación del superóxido (O_2^-) en oxígeno (O_2) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). En los pacientes con ELA-SOD1, las mutaciones en el gen SOD1 dan lugar a la acumulación de una forma tóxica de la proteína SOD1, lo que produce lesiones axonales y neurodegeneración.

Tofersen es un oligonucleótido antisentido (ASO) complementario a una porción de la región 3' no traducida (3'UTR) del ARNm de SOD1 humano y se une al ARNm mediante el apareamiento de bases Watson-Crick (hibridación). Esta hibridación de tofersen con el ARNm cognado produce la degradación del ARNm de la proteína SOD1 mediada por la RNasa-H, lo que reduce la síntesis de la proteína SOD1.

Efectos farmacodinámicos

Proteína SOD1 total en LCR

Se determinó la proteína SOD1 total en LCR en los estudios 101 parte C (VALOR) y 102 como una medida indirecta del compromiso con el objetivo.

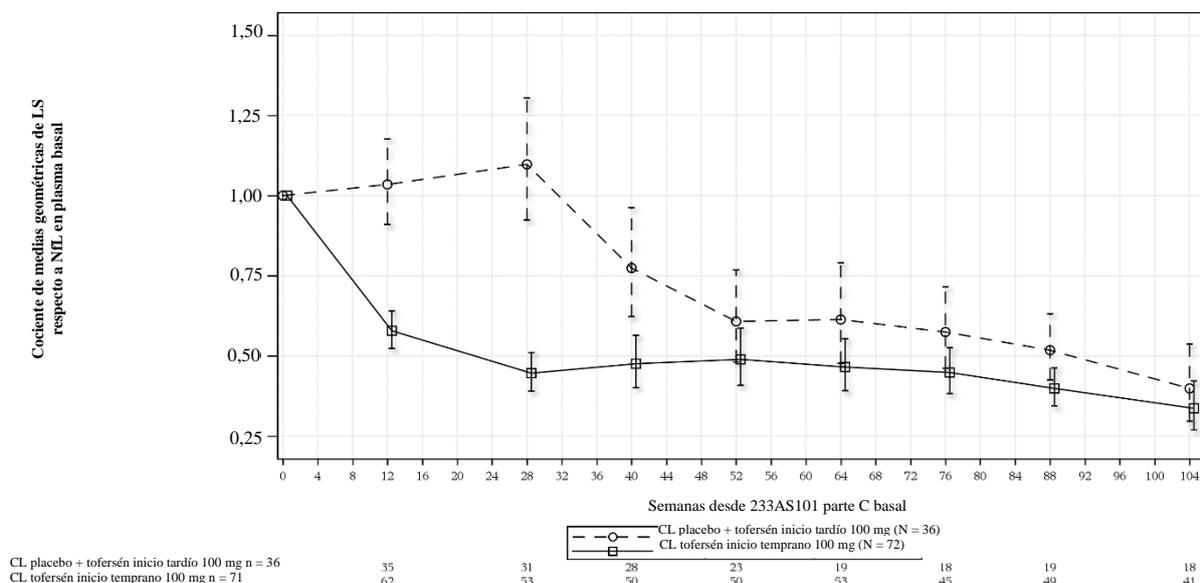
En la semana 28 del estudio 101 parte C, se observó una reducción de la proteína SOD1 total en LCR del 35 % (cociente de medias geométricas con respecto al valor basal) en el grupo tratado con tofersén frente a una disminución del 2 % con respecto al valor basal en los participantes tratados con placebo correspondiente en la población ITT (diferencia en los cocientes de medias geométricas de tofersén con respecto a placebo: 34 % [IC del 95 %: 23 %; 43 %]). La SOD1 total en LCR disminuyó hasta aproximadamente el día 56, tras lo cual las reducciones se mantuvieron a lo largo del tiempo.

Biomarcador cadena ligera de neurofilamentos (NfL) en plasma

Se determinó la cadena ligera de neurofilamentos (NfL) en plasma en los estudios 101 parte C (VALOR) y 102 como un marcador de lesión axonal y neurodegeneración.

En la semana 28 del estudio 101 parte C, los niveles medios de NfL en plasma se redujeron un 55 % (cociente de medias geométricas respecto al valor basal) en los participantes tratados con tofersén (ITT), frente a un aumento del 12 % en los participantes tratados con placebo (diferencia de cocientes de medias geométricas entre tofersén y placebo: 60 % [IC del 95 %: 51 %; 67 %]). Los niveles de NfL en plasma disminuyeron hasta aproximadamente el día 113, tras lo cual las reducciones se mantuvieron a lo largo del tiempo. Las reducciones de NfL en el LCR fueron consistentes con las observadas en el plasma.

Figura 1: Estudio 101 parte C: cociente de medias geométricas ajustadas de los niveles de NfL en plasma respecto a los valores basales por semana del estudio para la población ITT



Abreviaturas: NfL = cadena ligera de neurofilamentos; ANCOVA = análisis de covarianza; IM = imputación múltiple; LS = mínimos cuadrados.

Nota 1: El valor basal se define como el valor del día 1 antes de la administración del medicamento del estudio clínico. Si falta el valor del día 1, se utilizará como valor basal el valor no ausente (incluida la visita de selección) más cercano y anterior a la primera dosis.

Nota 2: Los valores por debajo del límite de cuantificación se fijan en la mitad del límite inferior de cuantificación (4,9 pg/ml) en los cálculos. Se utiliza la imputación múltiple para los datos ausentes.

Nota 3: El análisis ITT se basa en un modelo de ANCOVA con datos transformados a logaritmo natural. El modelo incluye covariables para el valor basal correspondiente; es decir, el valor logarítmico, la duración de la enfermedad basal desde el inicio de los síntomas y el uso de riluzol o edaravona.

Nota 4: La tabla inferior muestra el número de participantes con datos no ausentes observados en cada visita.

Electrofisiología cardiaca

Las determinaciones del ECG y los valores del grupo de tofersén 100 mg (n = 41) fueron similares a los del grupo de placebo (n = 34) en el estudio 101 parte C. La incidencia de anomalías en las determinaciones del ECG fue superior en el grupo de tofersén que en el grupo de placebo, con 8 participantes (11,3 %), mostrando un aumento máximo desde el valor basal en la fórmula de Fridericia (QTcF) >30 a 60 ms en el grupo de tofersén frente a 2 participantes (5,6 %) en el grupo de placebo. La significación clínica de este desequilibrio no se conoce. Ningún participante del grupo de tofersén o placebo mostró un aumento desde el valor basal en el QTcF >60 ms, y ningún participante mostró un QTcF máximo tras el valor basal >480 ms.

Inmunogenicidad

Se detectaron muy frecuentemente anticuerpos anti-medicamento (ADA). No se observó ningún indicio del efecto de los ADA sobre la eficacia o la seguridad. Sin embargo, los datos siguen siendo limitados.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de tofersén se evaluó en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 28 semanas de duración (estudio 101, parte C) en participantes de 23 a 78 años de edad con debilidad atribuible a la ELA y una mutación SOD1 confirmada por un laboratorio central. Ciento ocho (108) participantes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir tratamiento con tofersén 100 mg o placebo durante 24 semanas (3 dosis de carga seguidas de 5 dosis de mantenimiento). Se evaluaron 42 mutaciones SOD1 únicas, siendo las más frecuentes p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) y p.His47Arg (n = 5). Se permitió el uso concomitante de riluzol y/o edaravona a los participantes que estuvieran tomando una dosis estable durante al menos 30 o 60 días antes del inicio del estudio, respectivamente.

Las características basales de la enfermedad en la población con intención de tratar (ITT) global fueron en general similares en los participantes tratados con tofersén (n = 72) y en los participantes tratados con placebo (n = 36), con una puntuación total basal en la escala revisada de valoración funcional de esclerosis lateral amiotrófica (ALSFRS-R) de 36,9 (DE: 5,9) en el grupo de tofersén y de 37,3 (DE: 5,81) en el grupo de placebo. El grupo de tofersén tuvo una mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas menor (11,4 meses; intervalo: 1,7; 145,7) comparado con el grupo de placebo (14,6 meses; intervalo: 2,4; 103,2), y una mediana del nivel de NfL plasmático basal mayor (78,5 pg/ml; intervalo: 5 a 329) comparado con el grupo de placebo (64,6 pg/ml; intervalo: 8 a 370).

La variable primaria de eficacia fue el cambio desde el valor basal hasta la semana 28 en la puntuación total en la ALSFRS-R. Los resultados favorecieron numéricamente a tofersén, pero no fueron estadísticamente significativos (población ITT: diferencia media ajustada entre tofersén y placebo [IC del 95 %]: 1,4 [-1,3; 4,1]). Numéricamente se observaron diferencias mayores entre tofersén y placebo durante 28 semanas en los pacientes con valores de NfL basales por encima de la mediana [diferencia media (IC del 95%) 3,9 (-1,0; 8,9)] comparado con los pacientes con valores de NfL basales por debajo de la mediana [0,6 (-1,3; 4,2)]. Los resultados clínicos secundarios tampoco alcanzaron significación estadística.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con tofersén en todos los grupos de la población pediátrica en ELA (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se determinó la farmacocinética con dosis únicas y múltiples de tofersén, administrado mediante inyección intratecal, en plasma y LCR de participantes adultos con ELA con una mutación SOD1 y en tejido de autopsia de participantes fallecidos en el estudio clínico (n = 3).

Absorción

La máxima concentración mínima en LCR se produjo con la tercera dosis, que fue la última del periodo de carga. La acumulación fue escasa o nula con la administración mensual tras el periodo de carga; la tasa de acumulación parece ser inferior a 2 veces. Tofersén se transfiere rápidamente del LCR a la circulación sistémica, con una mediana del tiempo hasta la concentración máxima plasmática ($T_{m\acute{a}x}$) que osciló entre 2 y 6 horas tras la administración intratecal (IT). No hubo acumulación en las variables de exposición plasmática ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) tras la administración mensual de mantenimiento.

Distribución

Tofersén administrado por vía intratecal se distribuyó ampliamente en el SNC, alcanzando niveles terapéuticos en los tejidos diana de la médula espinal. La mediana del AUC en plasma con 100 mg (datos del estudio 101 parte C) tras la primera dosis fue de 13 973,1 ng/ml*h; la mediana de la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) fue de 824,3 ng/ml, que se produjo entre 4 y 6 horas después de la dosis. La mediana del volumen de distribución plasmático se estimó en 50,9 l (CV 119 %) en los estudios 101 y 102; y fue de 40,67 l (CV 130 %) en el grupo de dosis de 100 mg. Los análisis farmacocinéticos (FC) demuestran que tofersén administrado por vía intratecal se distribuye ampliamente en los tejidos del sistema nervioso central (SNC) y se transfiere rápidamente del LCR a la circulación sistémica.

Unión a proteínas plasmáticas

Tofersén se une en gran medida a las proteínas plasmáticas humanas (≥ 98 % de unión) a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes o superiores (0,1 y 3 $\mu\text{g/ml}$), lo que limita el filtrado glomerular y reduce la excreción urinaria del principio activo. La probabilidad de interacciones medicamentosas debidas a la competencia por la unión a proteínas plasmáticas es muy baja.

Biotransformación

Tofersén se metaboliza mediante hidrólisis mediada por exonucleasas (3'- y 5') y no es un sustrato, un inhibidor ni un inductor de las enzimas CYP450.

Eliminación

Se espera que la vía principal de eliminación sea la excreción urinaria de tofersén inalterado y de sus metabolitos. Aunque la semivida en el tejido del SNC no puede medirse en humanos, la semivida de eliminación terminal media se midió en el tejido del SNC de monos *cynomolgus* y se observó que era de 31 a 40 días. La mediana del aclaramiento plasmático se estimó en 8,32 l/h (CV 60,6 %) en los estudios 101 y 102; y fue de 5,73 l/h (CV 60 %) a una dosis de 100 mg.

Linealidad/No linealidad

En el LCR, la farmacocinética de tofersén administrado por vía IT aumenta menos que proporcionalmente a la dosis para los intervalos de dosis de 20 mg a 100 mg.

En el plasma, la farmacocinética de tofersén administrado por vía IT aumenta más que proporcionalmente a la dosis para los intervalos de dosis de 20 mg a 100 mg.

Inmunogenicidad

La presencia de anticuerpos anti-medicamento (ADAs) pareció disminuir el aclaramiento plasmático en un 28,0 %.

Características en poblaciones específicas de pacientes

Pacientes de edad avanzada

De los 166 pacientes que recibieron tofersén en los estudios clínicos, un total de 22 pacientes tenían 65 años de edad o más, incluidos 2 pacientes de 75 años de edad o más. No se observaron diferencias globales en la FC clínica entre estos pacientes, pero los datos son limitados.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la farmacocinética de tofersén en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la farmacocinética de tofersén en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con tofersén.

Mutagénesis

Tofersén no mostró ningún indicio de mutagenicidad según los estudios preclínicos de genotoxicidad (mutagenicidad bacteriana de Ames *in vitro*, aberración cromosómica *in vitro* y ensayos de micronúcleos de ratón *in vivo*).

Toxicidad para la reproducción

Se realizaron estudios de toxicología para la reproducción utilizando la administración subcutánea de tofersén en ratones y conejos. En un estudio de desarrollo embrionario y fertilidad en ratones, los ratones macho del grupo de dosis alta de 30 mg/kg (>50 veces la exposición humana [AUC] tras 100 mg de tofersén) presentaron degeneración tubular seminífera de mínima a leve, dilatación de los túbulos seminíferos, retención de espermátidas, apoptosis de células epiteliales, aumento de restos celulares en los testículos e hipoespermia en el epidídimo. Sin embargo, no se observaron efectos adversos relacionados con tofersén en el apareamiento y la fertilidad o en los parámetros espermáticos. En ratones hembra, no hubo mortalidad relacionada con tofersén o parto prematuro ni tampoco efectos sobre el apareamiento o la fertilidad. No se observaron efectos adversos relacionados con tofersén en el desarrollo embrionario en ratones y conejos (a exposiciones más de 40 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada en humanos). En un estudio de reproducción perinatal/posnatal en ratones, no hubo efectos adversos en las hembras F0 ni en el crecimiento y desarrollo de las crías F1 a la dosis más alta evaluada (30 mg/kg). Se detectó tofersén en muestras de leche de ratón de todos los animales que recibieron tofersén. Tofersén no es farmacológicamente activo en ratones ni en conejos, lo que limita la validez de estos estudios, ya que en ellos no se pueden evaluar los efectos perjudiciales asociados con una regulación a la baja de SOD1.

La evaluación microscópica de los tejidos reproductivos de machos y hembras en los estudios de toxicología con primates no humanos (PNH) de 13 y 39 semanas en los que tofersén es farmacológicamente activo no reveló efectos en los tejidos reproductivos.

Toxicología

En un estudio de toxicología a dosis repetidas (9 meses), la administración intratecal de tofersén a monos *cynomolgus* adultos fue, en general, bien tolerada. La excepción fue una hembra del grupo de dosis alta (35 mg; equivalente a 350 mg por inyección IT en humanos) que tuvo un comportamiento descrito como calambres musculares, dorsiflexión de cabeza/cuello y postura de arqueado de espalda similar a opistótonos tras la administración IT. El electroencefalograma (EEG) indicó ausencia de convulsiones. Los niveles sin efecto adverso observado (NOAEL) en los estudios de toxicología crónica a dosis repetidas fueron de 150 mg/kg por administración subcutánea en el ratón y de 12 mg por administración intratecal en el primate no humano de 9 meses. Utilizando el primate no humano como la especie más sensible, una dosis de 12 mg se convierte en la dosis equivalente en humanos de 120 mg (basado en la escala de volumen de LCR de mono frente a humano). El margen de seguridad (1,2 veces) para las dosis IT en monos a dosis IT en humanos se basa en la dosis equivalente en humanos convertida teniendo en cuenta la diferencia de volumen en el LCR (aproximadamente 10 veces entre humanos y monos). Por lo tanto, no se observaron efectos tóxicos a niveles de dosis equivalentes a 120 mg en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato disódico
Cloruro de potasio
Cloruro de calcio dihidrato
Cloruro de magnesio hexahidrato
Cloruro de sodio
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

30 meses

Condiciones temporales de conservación

Se puede conservar el vial de Qalsody en su caja original durante un máximo de 14 días a temperatura ambiente (conservar por debajo de 30 °C).

Los viales sin abrir de Qalsody se pueden sacar y volver a guardar en la nevera, en caso necesario. Los viales sin abrir pueden estar fuera de su caja original durante un máximo de 6 horas al día a temperatura ambiente durante un máximo de 6 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación temporal de los viales sin abrir del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I transparente de 20 ml con tapón de goma de clorobutilo y una cápsula de cierre de aluminio con tapa de plástico de tipo extraíble.

Qalsody está disponible en un envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se debe utilizar una técnica aséptica para preparar y administrar tofersén por vía intratecal. Únicamente para un solo uso.

Instrucciones para la preparación del vial:

- Se debe dejar que el vial refrigerado alcance la temperatura ambiente (25 °C) antes de la administración sin utilizar una fuente de calor externa.
- El vial no se debe agitar.

- Qalsody no contiene conservantes. Una vez extraído en la jeringa, la solución se debe administrar inmediatamente (en un plazo de 4 horas desde que se sacó de la nevera) a temperatura ambiente; de lo contrario, se debe desechar.
- La solución se debe inspeccionar visualmente antes de extraer la solución del vial. La solución no debe contener partículas visibles. Solo se debe administrar una solución transparente e incolora a ligeramente amarilla. En caso contrario, no se debe utilizar el vial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1783/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica especial y restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
El TAC presentará los resultados finales del estudio en curso a largo plazo (Estudio 233AS102) para investigar a fondo la eficacia y la seguridad a largo plazo de tofersén en el tratamiento de ELA-SOD1.	30 septiembre 2025
El TAC presentará los resultados finales del estudio en fase 3 en pacientes con ELA-SOD1 clínicamente presintomáticos (Estudio ATLAS 233AS303) para investigar a fondo que el inicio de tofersén en pacientes ELA-SOD1 presintomáticos puede retrasar o, incluso, prevenir la aparición de las manifestaciones clínicas de ELA (CMELA)	31 diciembre 2028
El TAC proporcionará los resultados finales de los análisis integrados descriptivos de la duración de la enfermedad (supervivencia) por variante SOD1 en los pacientes tratados con tofersén (Estudios 101/102; registros de enfermedad) vs. los pacientes no tratados con tofersén (registros de enfermedad, bases de datos de historia natural de la enfermedad/literatura).	30 junio 2027
El TAC realizará y presentará los resultados de un registro observacional basado en el estudio 233AS401 de acuerdo al protocolo acordado para evaluar a fondo la seguridad a largo plazo de tofersén en pacientes con ELA-SOD1.	Anualmente (con reevaluación anual)
Con objeto de asegurar una adecuada monitorización de la seguridad y eficacia de tofersén en el tratamiento de pacientes con ELA-SOD1, el TAC proporcionará actualizaciones anuales de cualquier información nueva relativa a la seguridad y eficacia de tofersén.	Anualmente (con reevaluación anual)

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Qalsody 100 mg solución inyectable
tofersén

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 15 ml contiene 100 mg de tofersén (6,7 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato disódico, cloruro de potasio, cloruro de calcio dihidrato, cloruro de magnesio hexahidrato, cloruro de sodio, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intratecal.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1783/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Qalsody 100 mg solución inyectable
tofersén
vía intratecal

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg/15 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Qalsody 100 mg solución inyectable tofersén

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Qalsody y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Qalsody
3. Cómo se administra Qalsody
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Qalsody
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Qalsody y para qué se utiliza

Qalsody contiene el principio activo tofersén que pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como *oligonucleótidos antisentido*.

Este medicamento se utiliza en adultos para tratar un tipo de *esclerosis lateral amiotrófica* (ELA) causada por mutaciones (cambios) en un gen llamado SOD1.

La ELA causada por mutaciones en el gen SOD1 es un tipo raro de enfermedad de las neuronas motoras que afecta a las células nerviosas del cerebro y la médula espinal. Las mutaciones en el gen SOD1 producen una acumulación de una forma tóxica de la proteína SOD1. Esto causa la destrucción de neuronas motoras (las células nerviosas responsables de enviar instrucciones al músculo), lo que da lugar a debilidad y atrofia de los músculos, incluidos los que se utilizan para respirar y tragar.

Qalsody reduce la acumulación de la proteína SOD1. Esto ayuda a prevenir la destrucción de neuronas motoras y puede ralentizar la pérdida de fuerza muscular.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Qalsody

Qalsody no se debe administrar

- si es **alérgico a tofersén** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar el tratamiento si este es su caso.

Advertencias y precauciones

Existe el riesgo de que se produzcan efectos adversos tras la administración de Qalsody por el procedimiento de la punción lumbar (ver sección 3). Estos pueden incluir dolor de cabeza, dolor de espalda e infección.

Se ha notificado un número reducido de casos de pacientes que han desarrollado inflamación de la médula espinal (*mielitis*) o irritación o lesión de las raíces nerviosas (*radiculitis*) tras la administración de Qalsody. Debe conocer los síntomas de estas enfermedades mientras esté en tratamiento con este medicamento. Ver *Efectos adversos graves* en la sección 4 de este prospecto.

Se ha notificado un número reducido de casos de pacientes que han desarrollado hinchazón del nervio óptico del ojo (*papiledema*) o un aumento de la presión alrededor del cerebro (*presión intracraneal aumentada*) en pacientes tratados con Qalsody. Ver *Efectos adversos graves* en la sección 4 de este prospecto.

Pruebas antes del tratamiento

Es posible que le hagan un **análisis de orina** (para comprobar sus riñones) y un **análisis de sangre** (para comprobar que su sangre coagula correctamente) antes de empezar el tratamiento. Esto se debe a que otros medicamentos del mismo grupo que Qalsody pueden afectar a los riñones y a las células de la sangre que ayudan en la coagulación. Es posible que no sea necesario realizar estos análisis cada vez que le administren Qalsody.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe administrar a niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se ha estudiado el uso de este medicamento en pacientes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Qalsody

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que le administren este medicamento.

Embarazo

No se recomienda utilizar Qalsody durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Su médico le ayudará a decidir si debe continuar con la lactancia o iniciar el tratamiento con Qalsody. Su médico considerará los posibles beneficios del tratamiento para usted en comparación con los beneficios de la lactancia para su bebé.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. No conduzca ni utilice máquinas si observa un cambio en su visión con Qalsody.

Qalsody contiene sodio

Este medicamento contiene 52 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada 15 ml. Esto equivale al 3 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Qalsody contiene potasio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio, por dosis de 15 ml; esto es, esencialmente “exento de potasio”.

3. Cómo se administra Qalsody

La dosis recomendada es de 100 mg de tofersén. Las primeras tres dosis se administran a intervalos de 14 días entre ellas el día 1, el día 15 y el día 29 de tratamiento. Después, Qalsody se administrará cada 28 días.

Este medicamento se administra mediante inyección intratecal (en el líquido que rodea la médula espinal) en la parte baja de la espalda mediante una punción lumbar. Para ello, se introduce una aguja en el espacio que rodea la médula espinal. Esto lo realizará un médico con experiencia en punciones lumbares.

Durante cuánto tiempo se utiliza Qalsody

Su médico le indicará durante cuánto tiempo deberá recibir Qalsody. No deje el tratamiento con Qalsody sin consultar a su médico.

Si olvida una inyección de Qalsody

Si olvida una dosis de Qalsody, hable con su médico para que se la administre lo antes posible.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Pueden aparecer efectos adversos relacionados con la punción lumbar durante o después de la administración de Qalsody. Los efectos adversos pueden incluir dolor de cabeza, dolor de espalda e infección.

Efectos adversos graves

Los efectos adversos más graves observados en los pacientes tratados con Qalsody son la inflamación de la médula espinal (*mielitis*) o la irritación y lesión de las raíces nerviosas (*radiculitis*). Los síntomas frecuentes pueden incluir:

- debilidad
- entumecimiento
- sensaciones anormales (hormigueo)
- dolor.

También se han notificado hinchazón del nervio que conecta los ojos con el cerebro (*papiledema*) y aumento de la presión alrededor del cerebro (*presión intracraneal aumentada*). El papiledema puede ser consecuencia de la presión intracraneal aumentada. Los síntomas frecuentes pueden incluir:

- visión borrosa
- visión doble
- pérdida de la visión
- dolor de cabeza.

Se han notificado casos de inflamación del tejido que recubre el cerebro y la médula espinal (*meningitis aséptica o química*). Esto no se debe a una infección. Los síntomas frecuentes pueden incluir:

- dolor de cabeza
- fiebre
- rigidez de cuello
- náuseas
- vómitos.

Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de los síntomas mencionados anteriormente.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*)

- dolor (dolor de espalda, dolor en los brazos y las piernas)
- sensación de cansancio
- dolor muscular y de las articulaciones
- fiebre
- aumento del número de proteínas o del recuento de glóbulos blancos en el líquido que rodea el cerebro y la médula espinal.

Frecuentes (*pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas*)

- rigidez muscular
- dolor de nervio, que incluye quemazón, dolor punzante, sensación de hormigueo.

Informe a su médico si observa estos síntomas o cualquier otro síntoma nuevo que le preocupe.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su **médico, farmacéutico o enfermero**, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Qalsody

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice este medicamento si observa partículas en la solución o si el líquido del vial no es transparente e incoloro.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Se puede conservar el vial de Qalsody en su caja original durante un máximo de 14 días a temperatura ambiente (conservar por debajo de 30 °C).

Los viales sin abrir de Qalsody se pueden sacar y volver a guardar en la nevera, en caso necesario. Los viales sin abrir pueden estar fuera de su caja original durante un máximo de 6 horas al día a temperatura ambiente durante un máximo de 6 días.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Qalsody

- El principio activo es tofersén.
- Cada vial de 15 ml contiene 100 mg de tofersén.
- Cada ml contiene 6,7 mg de tofersén.
- Los demás componentes son fosfato disódico, cloruro de potasio, cloruro de calcio dihidrato, cloruro de magnesio hexahidrato, cloruro de sodio, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Qalsody es una solución inyectable transparente e incolora a ligeramente amarilla.

Cada caja de Qalsody contiene un vial.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Fecha de la última revisión de este prospecto.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO IV

CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES PRESENTADAS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización en circunstancias excepcionales**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización en circunstancias excepcionales tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.