

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Oxlumio 94,5 mg/0,5 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор съдържа лумасиран натрий, еквивалентен на 189 mg лумасиран (lumasiran).

Всеки флакон съдържа 94,5 mg лумасиран в 0,5 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Прозрачен, безцветен до жълт разтвор (pH приблизително 7; осмолалитет от 240 до 360 mOsm/kg).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Oxlumio е показан за лечение на първична хипероксалурия тип 1 (PH1) във всички възрастови групи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да бъде започната и проследявана от лекар с опит в лечението на хипероксалурия.

Дозировка

Oxlumio се прилага чрез подкожна инжекция.

Препоръчителната доза Oxlumio се състои от натоварващи дози, прилагани веднъж месечно за 3 дози, последвани от поддържащи дози, започващи един месец след последната натоварваща доза, както е показано в Таблица 1. Дозата се изчислява на базата на телесното тегло.

Дозата (в mg) и обемът (в ml) за пациента трябва да се изчислят, както следва:

Телесно тегло на пациента (kg) × доза (mg/kg) = общо количество (mg) лекарствен продукт, който да се приложи.

Общо количество (mg), разделено на концентрацията (189 mg/ml) = общ обем лекарствен продукт (ml), който да се инжектира.

Таблица 1: схема на прилагане на Oxluto на базата на теглото

Телесно тегло	Натоварваща доза	Поддържаща доза (започваща един месец след последната натоварваща доза)
по-малко от 10 kg	6 mg/kg веднъж месечно в продължение на 3 дози	3 mg/kg веднъж месечно, започваща един месец след последната натоварваща доза
10 kg до по-малко от 20 kg	6 mg/kg веднъж месечно в продължение на 3 дози	6 mg/kg веднъж на всеки 3 месеца (на тримесечие), започваща един месец след последната натоварваща доза
20 kg и повече	3 mg/kg веднъж месечно в продължение на 3 дози	3 mg/kg веднъж на всеки 3 месеца (на тримесечие), започваща един месец след последната натоварваща доза

Пациенти на хемодиализа

Приложете Oxluto след хемодиализа, ако се прилага в дните на диализа.

Пропусната доза

Ако някоя доза бъде забавена или пропусната, лечението трябва да се приложи възможно най-скоро. Предписаното месечно или тримесечно приложение трябва да се възобнови от последната приложена доза.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Oxluto не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с преходно повишаване на общия билирубин (общ билирубин > 1 до $1,5 \times \text{ГГН}$). Лечението на пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация) ($\text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), включително терминален стадий на бъбречна болест (ESRD), или тези на диализа. Налични са ограничени данни при пациенти с ESRD и на диализа и тези пациенти трябва да се лекуват с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Налични са ограничени данни при пациенти на възраст под 1 година. Лечението на тези пациенти трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Само за подкожно приложение.

Този лекарствен продукт се предоставя като готов за употреба разтвор във флакон за еднократна употреба.

- Необходимият обем Oxluto трябва да се изчисли в зависимост от препоръчителната доза на базата на теглото, както е показано в Таблица 1.
- Ако дозата е по-голяма от 0,5 ml (94,5 mg), ще е необходим повече от един флакон.
- Максималният приемлив обем на една инжекция е 1,5 ml. Дози, изискващи повече от 1,5 ml, трябва да се прилагат като няколко инжекции (общата доза, разделена поравно между спринцовките, като всяка инжекция съдържа приблизително един и същ обем), за

да се намали потенциалният дискомфорт на мястото на инжектиране поради обема на инжекцията.

- Трябва да се избягва излизане на лекарствен продукт от върха на иглата, преди иглата да е въведена в подкожното пространство.
- Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в корема, горната част на ръцете или бедрата.
- За следващи инжекции или дози се препоръчва смяна на мястото на инжектиране.
- Този лекарствен продукт не трябва да се прилага в цикатрикси или области, които са зачервени, възпалени или подути.

Охлюто трябва да се прилага от медицински специалист. За указания относно приготвянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

За указания относно употребата вижте информацията, предназначена само за медицински специалисти в края на листовката.

4.3 Противопоказания

Тежка свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тежко бъбречно увреждане или бъбречно увреждане в краен стадий

Лечението с лумасиран повишава нивата на гликолат в плазмата, поради което рискът от поява на метаболитна ацидоза или от влошаване на вече съществуваща метаболитна ацидоза при пациенти с тежко бъбречно заболяване или бъбречно заболяване в краен стадий може да се увеличи. Ето защо тези пациенти трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на метаболитна ацидоза.

Умерено или тежко чернодробно увреждане

При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане съществува вероятност за намаляване на ефикасността. Ето защо ефикасността при тези пациенти трябва да бъде наблюдавана (вж. точка 5.2).

Помощно вещество с известно действие

Натрий Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани клинични проучвания за лекарствени взаимодействия (вж. точка 5.2).

Съпътстваща употреба с пиридоксин

Съпътстващата употреба на пиридоксин не оказва значимо влияние върху фармакодинамиката или фармакокинетиката на лумасиран.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на лумасиран при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж.

точка 5.3). Употребата на Oxluto може да се обмисли по време на бременност, като се вземат предвид очакваната полза за здравето за жената и потенциалните рискове за плода.

Кърмене

Не е известно дали лумасиран/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или да се преустанови/не се приложи терапията с Oxluto, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на лумасиран върху фертилитета при хора. Не е установено въздействие по отношение на мъжкия или женския фертилитет в проучвания при животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Oxluto не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакция на мястото на инжектиране (35%) и коремна болка (16%).

Табличен списък на нежеланите реакции

По-долу са представени в табличен вид нежеланите реакции, свързани с лумасиран, които са получени по време на клинични проучвания и от спонтанни съобщения. Нежеланите реакции са изразени чрез предпочитаните термини (ПТ) по системо-органни класове (СОК) по MedDRA и са представени по честота. Честотата на нежеланите реакции е изразена според следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести (от $1/100$ до $< 1/10$); нечести (от $1/1\,000$ до $< 1/100$); редки (от $1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност ^a	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка ^b	Много чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакция на мястото на инжектиране ^b	Много чести

^a Нежелана реакция, съобщена по време на постмаркетинговата употреба

^b Включва коремна болка, болка в горната част на корема, болка в долната част на корема, дискомфорт в корема и болезненост в областта на корема.

^b Включва реакция на мястото на инжектиране, еритема на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, пруритус на мястото на инжектиране, подуване на мястото на инжектиране, дискомфорт на мястото на инжектиране, промяна на цвета на мястото на инжектиране, бучка на мястото на инжектиране, уплътняване на мястото на инжектиране, обрив на мястото на инжектиране, кръвонасядане на мястото на инжектиране, хематом на мястото на инжектиране и ексфолиация на кожата.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

В плацебо-контролираното и откритото клинично проучване реакции на мястото на инжектиране са съобщени при 34 от 98 пациенти (34,7%). Най-често съобщаваните симптоми са еритем, подуване, болка, хематом, пруритус и промяна на цвета. По-голямата част от реакциите на мястото на инжектиране настъпват в деня на приложението, като < 2% от реакциите на мястото на инжектиране възникват 5 или повече дни след приложението. Реакциите на мястото на инжектиране обикновено са леки, отзвучават в рамките на два дни и не водят до прекъсване или прекратяване на лечението.

Коремна болка

В плацебо-контролираното проучване коремна болка е съобщена при 1 от 13 (7,7%) пациенти, лекувани с плацебо, и 4 от 26 (15,4%) пациенти, лекувани с лумасиран. В плацебо-контролираното и откритото клинично проучване 16 от 98 пациенти (16,3%) са съобщили за коремна болка, включително болка в горната или долната част на корема, дискомфорт в корема или болезненост в областта на корема. Повечето от събитията са леки, преходни и са отшумели без лечение. Никое от тях не е довело до прекратяване на лечението.

Дългосрочна безопасност

Профилът на безопасност на лумасиран в открития период на продължение на ILLUMINATE-A и ILLUMINATE-B (медианата на продължителността на лечението е съответно 55 и 55,5 месеца) съответства на известния профил на безопасност на лумасиран.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на лумасиран е подобен при педиатрични (на възраст от 4 месеца до 17 години) и при възрастни пациенти с РН1.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране се препоръчва пациентът да се следи според медицинските показания за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се назначи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Разни продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, АТС код: A16AX18

Механизъм на действие

Лумасиран е двойноверижна малка интерферираща рибонуклеинова киселина (миРНК), която понижава нивата на ензима гликолат оксидаза (GO) посредством насочване срещу

информационната рибонуклеинова киселина (иРНК) на гена на хидроксикиселата оксидаза 1 (*HAOI*) в хепатоцитите чрез РНК интерференция. Понижените нива на ензима GO намаляват количеството на наличния глиоксилат – субстрат за производството на оксалати. Това води до понижаване на нивата на оксалатите в урината и плазмата, които са основната причина за проявите на заболяването при пациенти с PH1. Тъй като ензимът GO се синтезира вследствие на дефицита на ензима аланин- глиоксилат аминотрансфераза (AGT), който причинява PH1, механизмът на действие на лумасиран е независим от основната мутация на гена *AGXT*.

Имуногенност

При пациенти с PH1 и здрави доброволци, при които е прилаган Oxlumo в клинични проучвания, се откриват антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA) (7 от 120 (5,8%) лица са положителни за ADA). Титрите на ADA са ниски и като цяло преходни и не се наблюдава влияние на ADA върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността. Данните обаче все още са ограничени.

Клинична ефикасност

Ефикасността на лумасиран е проучена в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване при пациенти с PH1 на възраст 6 и повече години (ILLUMINATE-A), в клинично проучване с едно рамо при пациенти с PH1 на възраст под 6 години (ILLUMINATE-B) и в клинично проучване с едно рамо при педиатрични и възрастни пациенти с PH1, които имат авансирало бъбречно заболяване, включително пациенти на хемодиализа (ILLUMINATE-C).

ILLUMINATE-A

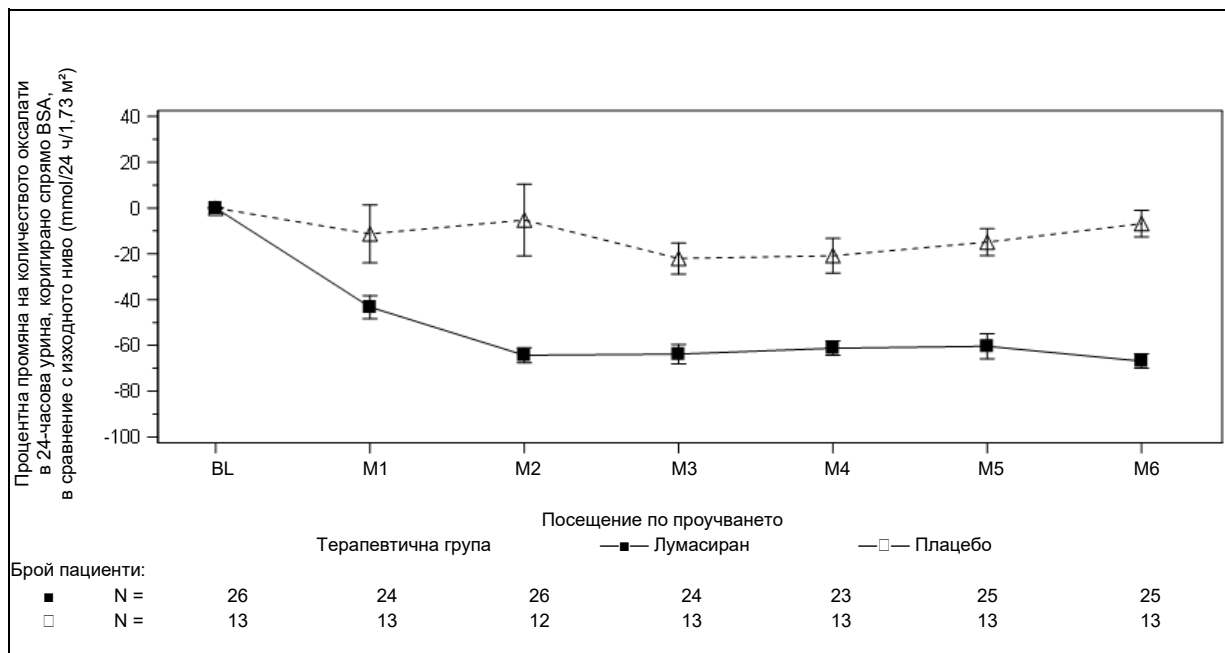
Общо 39 пациенти с PH1 са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават подкожно дози лумасиран или плацебо по време на 6-месечния двойносляп, плацебо-контролиран период. Включени са пациенти на възраст 6 и повече години с $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m², на които са прилагани веднъж месечно 3 натоварващи дози по 3 mg/kg лумасиран или плацебо, последвани от тримесечни поддържащи дози по 3 mg/kg лумасиран или плацебо (вж. точка 4.2). След 6-месечния период на двойносляпо лечение пациентите, включително тези, които първоначално са рандомизирани да получават плацебо, са навлезли в период на продължение с приложение на лумасиран за максимум 54 месеца. Общата експозиция на лумасиран е 165,7 пациентогодини.

По време на 6-месечния двойносляп, плацебо-контролиран период 26 пациенти са получавали лумасиран, а 13 са получавали плацебо. Медианата на възрастта на пациентите при прилагането на първата доза е 14,9 години (диапазон от 6,1 до 61 години), 66,7% от тях са от мъжки пол, а 76,9% – от бялата раса. Медианата на екскрецията на оксалати в 24-часова урина, коригирана спрямо телесната повърхност (BSA), на изходно ниво е 1,72 mmol/24 ч/1,73 m², медианата на съотношението оксалати/креатинин в случайна уринна проба на изходно ниво е 0,21 mmol/mmol, а медианата на нивото на оксалати в плазмата на изходно ниво е 13,1 µmol/l. Общо 33,3% от пациентите са имали нормална бъбречна функция ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²), 48,7% са имали леко бъбречно увреждане ($eGFR$ от 60 до < 90 ml/min/1,73 m²), а 18% са имали умерено бъбречно увреждане ($eGFR$ от 30 до < 60 ml/min/1,73 m²). На изходно ниво 84,6% от пациентите, включени в проучването, са съобщили анамнеза за събития, свързани със симптоматична бъбречнокаменна болест, а 53,8% – анамнеза за нефрокалциноза. Терапевтичните рамена са балансирани на изходно ниво по отношение на възрастта, нивото на оксалати в урината и $eGFR$.

Първичната крайна точка е процентното намаление спрямо изходното ниво на екскрецията на оксалати в 24-часова урина, коригирана спрямо BSA, като намалението е осреднено по време от месеци 3 до 6. Лумасиран се свързва със статистически значимо намаление с 65,4% на количеството оксалати в 24-часова урина, коригирано спрямо BSA, в сравнение с 11,8% в групата на плацебо, което представлява разлика от 53,5% (95% ДИ: 44,8; 62,3; $p < 0,0001$). В съответствие с първичната крайна точка, в месец 6 се наблюдава намаление с 60,5% на съотношението оксалати/креатинин в случайна уринна проба в рамото на лумасиран

в сравнение с 8,5% увеличение в рамото на плацебо. Освен това при пациентите, лекувани с лумасиран, е налице бързо и трайно понижние на количеството оксалати в 24-часова урина, коригирано спрямо BSA, както е показано на фигура 1.

Фигура 1: ILLUMINATE-A: процентна промяна по месеци на количеството оксалати в 24-часова урина, коригирано спрямо BSA, в сравнение с изходното ниво (6-месечен двойносляп, плацебо-контролиран период)



Съкращения: BL=изходно ниво; BSA=телесна повърхност; M=месец; SEM=стандартна грешка на средната стойност. Резултатите са начертани като средна стойност ($\pm$ SEM) на процентното изменение спрямо изходното ниво.

В месец 6 при по-голям процент от лекуваните с лумасиран пациенти се достига до нормални или почти нормални нива на оксалати в 24-часова урина, коригирани спрямо BSA ($\leq 1,5 \times$ ГГН), в сравнение със стойностите при лекуваните с плацебо пациенти, както е показано в Таблица 3.

Таблица 3: ILLUMINATE-A: резултати за вторичните крайни точки от 6-месечния двойнослеп, плацебо-контролиран период

Крайни точки	Лумасиран (N = 26)	Плацебо (N = 13)	Разлика в лечението (95% ДИ)	р-стойност
Процент пациенти с нива на оксалати в 24-часова урина, които са равни на ГГН или по-малки [‡]	0,52 (0,31; 0,72) [§]	0 (0; 0,25) [§]	0,52 (0,23; 0,70) [¶]	0,001 [#]
Процент пациенти с нива на оксалати в 24-часова урина, които са равни на 1,5 × ГГН или по-малки [‡]	0,84 (0,64; 0,95) [§]	0 (0; 0,25) [§]	0,84 (0,55; 0,94) [¶]	< 0,0001 [#]
Процентно понижение на количеството оксалати в плазмата спрямо изходното ниво ^{*b}	39,8 (2,9) [†]	0,3 (4,3) [†]	39,5 (28,9; 50,1)	< 0,0001

Съкращения: ГГН = горна граница на нормата; SEM = стандартна грешка на средната стойност
Резултатите са базирани на анализ чрез течна хроматография и тандемна масспектрометрия (LC-MS/MS).

* Изчислената стойност се базира на средноаритметичното на средната стойност по метода на най-малките квадрати на процентното понижение през месеци 3, 4, 5 и 6 с помощта на смесен модел с многократни измервания.

[†] Средна стойност по метода на най-малките квадрати (LS mean) (SEM).

[‡] ГГН = 0,514 mmol/24 ч/1,73 м² за количеството оксалати в 24-часова урина, коригирано спрямо BSA.

[§] 95% ДИ се базира на точния доверителен интервал при използване на метода на Clopper-Pearson.

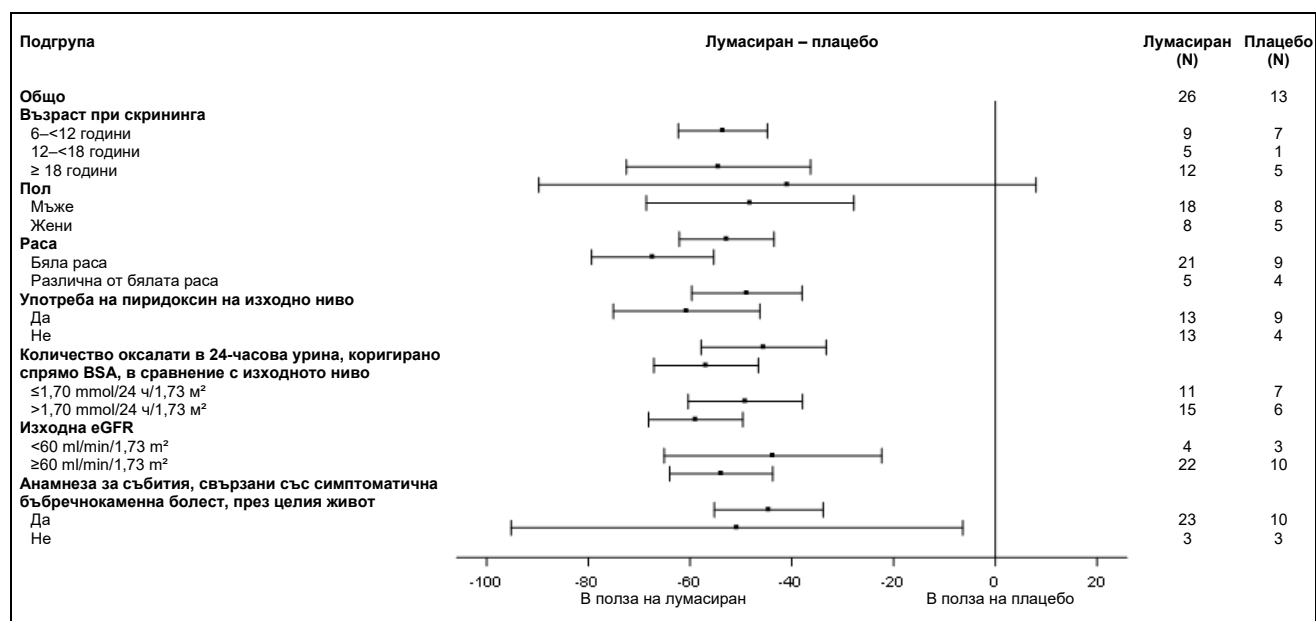
[¶] Изчислява се с помощта на метода на Newcombe въз основа на оценката по Wilson.

[#] р-стойността се базира на теста на Cochran-Mantel-Haenszel, стратифициран по количество оксалати в 24-часова урина, коригирано спрямо BSA, в сравнение с изходното ниво ($\leq 1,70$ спрямо $> 1,70$ mmol/24 ч/1,73 м²).

^b Анализирани при 23 пациенти на лумасиран и 10 пациенти на плацебо, които са имали изходни нива, позволяващи понижаване.

Понижението на количеството оксалати в 24-часова урина, коригирано спрямо BSA, в сравнение с изходното ниво при пациенти с PH1, които получават лумасиран, в сравнение с плацебо, е сходно за всички предварително определени подгрупи, включително по възраст, пол, раса, бъбречно увреждане, употреба на пиридоксин (витамин В₆) на изходно ниво и анамнеза за събития, свързани със симптоматична бъбречнокаменна болест (фигура 2).

Фигура 2: ILLUMINATE-A: процентна промяна на количеството оксалати в 24-часова урина, коригирано спрямо BSA, в сравнение с изходното ниво, подгрупов анализ



Понижените нива на оксалати, наблюдавани в двойнослепия период, се поддържат при продължително лечение с лумасиран до 60 месеца по време на периода на продължение на проучването. Свързаните с eGFR, бъречнокаменна болест и медуларна нефрокалциноза събития (съобщени по събития на човекогодина) са оценени през 6-месечния двойнослеп период и през периода на продължение за общо до 60 месеца.

eGFR остава стабилна при пациенти, на които се прилага лумасиран. Средната годишна честота на промяна от изходното ниво по време на лечението с лумасиран до 60 месеца е -0,63 ml/min/1,73 m²/година.

Процентът на събития, свързани с бъречнокаменна болест, на човекогодина, съобщени при пациенти, рандомизирани на лумасиран и плацебо в ILLUMINATE-A, е представен в Таблица 4.

Таблица 4: ILLUMINATE-A: Процент на събития, свързани с бъречнокаменна болест, на човекогодина, съобщени в групата на лумасиран и на плацебо

Времеви период	Лумасиран Процент (95% ДИ)	Плацебо Процент (95% ДИ)
12 месеца преди съгласие	3,19 (2,57; 3,96)	0,54 (0,26; 1,13)
6-месечен двойнослеп период	1,09 (0,63; 1,88)	0,66 (0,25; 1,76)

По време на откритото продължение на лечението с лумасиран до 60 месеца процентът на събития, свързани с бъречнокаменна болест, е 0,49 на човекогодина, като 53,8% от пациентите нямат никакви събития, свързани с бъречнокаменна болест.

Резултатите за медуларна нефрокалциноза, оценени чрез ултразвуково изследване на бъбреците от месец 6 спрямо изходното ниво, са представени в Таблица 5.

Таблица 5: ILLUMINATE-A: пациенти с медуларна нефрокалциноза към месец 6 двойнослеп, плацебо-контролиран период спрямо изходното ниво*

Времева точка	Лечение (n)	Подобрение	Без промяна	Влошаване
Месец 6	Лумасиран (N=22)	3	19	0
	Плацебо (N=12)	0	11	1

* Оценени са пациенти с ултразвуково изследване на бъбреците на изходно ниво и съответната времева точка.

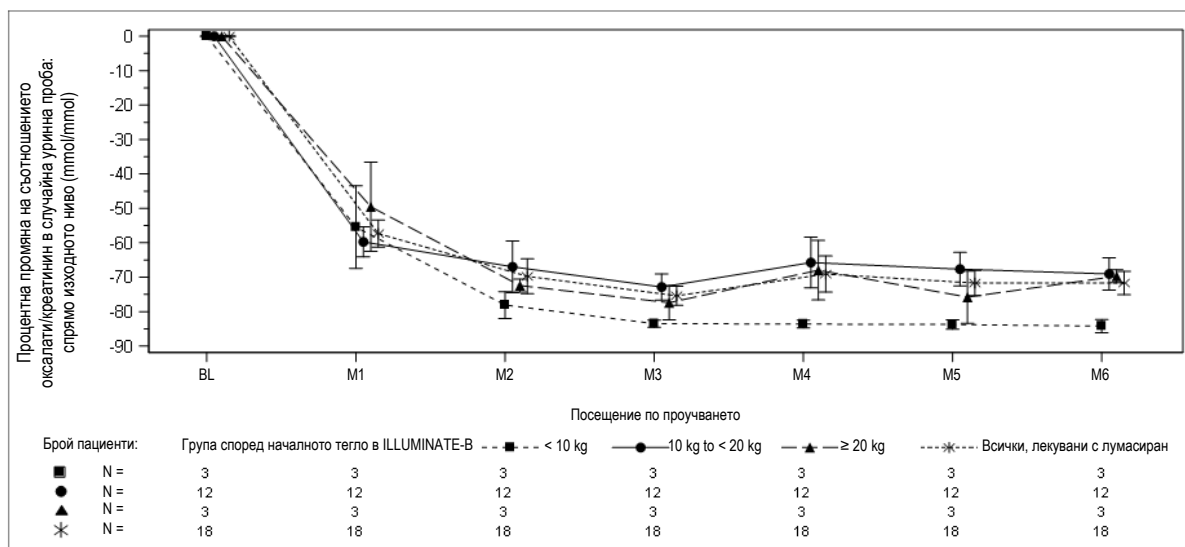
Оценката на медуларната нефрокалциноза е извършена само при част от популацията на проучването (17/26 пациенти на лумасиран/лумасиран и 6/13 пациенти на плацебо/лумасиран са оценени и на изходно ниво, и в края на 54-месечния период на продължение). В тази субпопулация се наблюдава обща тенденция на подобрение с течение на времето.

ILLUMINATE-B

Общо 18 пациенти са включени в проучването и лекувани с лумасиран в продължаващо многоцентрово проучване с едно рамо при пациенти с PH1 (ILLUMINATE-B). В проучването са включени пациенти на възраст под 6 години с eGFR > 45 ml/min/1,73 m² при пациенти на възраст 12 месеца и по-големи и серумен креатинин в границите на нормата при пациенти на възраст под 12 месеца. В първичния 6-месечен анализ 3 пациенти са под 10 kg, 12 са в диапазона от 10 kg до 20 kg и 3 са над 20 kg при прилагането на първата доза. Медианата на възрастта на пациентите при прилагането на първата доза е 51,4 месеца (диапазон от 4 до 74 месеца), 55,6% от тях са от женски пол, а 88,9% – от бялата раса. Медианата на съотношението оксалати/креатинин в случайна уринна проба на изходно ниво е 0,47 mmol/mmol. След 6-месечния период на първичен анализ пациентите навлизат в период на продължение с приложение на лумасиран за период максимум 60 месеца. Общата експозиция на лумасиран е 83,2 пациентогодини.

През месец 6 при пациентите, лекувани с лумасиран, се постига намаление на съотношението оксалати/креатинин в случайна уринна проба със 72% (95% ДИ: 66,4; 77,5) спрямо изходното ниво (осреднено по време от месец 3 до месец 6), което е първичната крайна точка. Лумасиран се свързва с бързо и трайно понижение на съотношението оксалати/креатинин в случайна уринна проба (фигура 3), което е сходно във всички подгрупи по тегло. Процентното понижение на екскрецията на оксалати в урината се поддържа при продължително лечение до месец 60 със 74,5% (4,25) средно (SEM) процентно понижение от изходното ниво в съотношението оксалати/креатинин в случайна уринна проба и този терапевтичен ефект съответства на данните от ILLUMINATE-A.

Фигура 3: ILLUMINATE-B: процентна промяна по месеци на съотношението оксалати/креатинин в случайна уринна проба спрямо изходното ниво



Към месец 6 девет от 18 пациенти постигат близко до горната граница на нормата ($\leq 1,5 \times \text{ГГН}$) съотношение оксалати/креатинин, включително в границите на нормата ($\leq \text{ГГН}$) при 1 пациент в случайна уринна проба. Към месец 12 десет от 18 пациенти постигат близко до горната граница на нормата ($\leq 1,5 \times \text{ГГН}$) съотношение оксалати/креатинин, включително в границите на нормата ($\leq \text{ГГН}$) при 2 пациенти в случайна уринна проба.

Освен това от изходното ниво до месец 6 (осреднено от месец 3 до месец 6) е наблюдавано средно понижаване на количеството оксалати в плазмата с 31,7% (95% ДИ: 23,9; 39,5). Понижените плазмени нива на оксалати, наблюдавани през периода на първичния анализ, се поддържат при продължително лечение с лумасиран до месец 60 със средно понижаване от 24,8% (95% CI: 15,7; 59,5) на месец 60.

eGFR остава стабилна при всички пациенти с продължително приложение. Годишната скорост на промяна на eGFR по време на лечението с лумасиран от изходното ниво до месец 60 е 0,26 ml/min/1,73 m²/година.

Процентът на събития, свързани с бъбречнокаменна болест, на човекогодина, съобщен през 12-месечния период преди съгласие и през 6-месечния период на първичния анализ, е съответно 0,24 (95% ДИ: 0,09, 0,63) и 0,24 (95% ДИ: 0,06, 0,96). Общият процент на събития, свързани с бъбречнокаменна болест, на човекогодина в проучването на месец 60 е 0,11 (95% CI: 0,06; 0,21), като 77,8% от пациентите нямат събития, свързани с бъбречнокаменна болест, по време на проучването.

По време на оценката на медуларна нефрокалциноза се наблюдава тенденция за подобрене в рамките на период от 60 месеца. Сред 18-те пациенти, лекувани в продължение на 60 месеца, при 14 е установена медуларна нефрокалциноза на изходното ниво. От тези 14 пациенти 12 са показали подобрене, като при 10 е настъпило подобрене до липса на нефрокалциноза (определена като Степен 0 двустранно), при 1 не е настъпила промяна, а при 1 е имало неопределено състояние (единият бъбрек се е подобрил, а другият се е влошил). При 4-мата пациенти, при които в началото е липсвала нефрокалциноза, няма промяна на месец 60.

ILLUMINATE-C

Общо 21 пациенти са включени и лекувани с лумасиран в текущо многоцентрово, с едно рамо проучване при пациенти с PH1 и авансирало бъбречно заболяване (eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² при пациенти на възраст на и над 12 месеца и повишен серумен креатинин при пациенти на възраст под 12 месеца), включително пациенти на хемодиализа. ILLUMINATE-C включва 2 кохорти: кохорта А се състои от 6 пациенти, които нямат нужда от диализа към момента на включване в проучването, а кохорта Б се състои от 15 пациенти, които са на установена схема

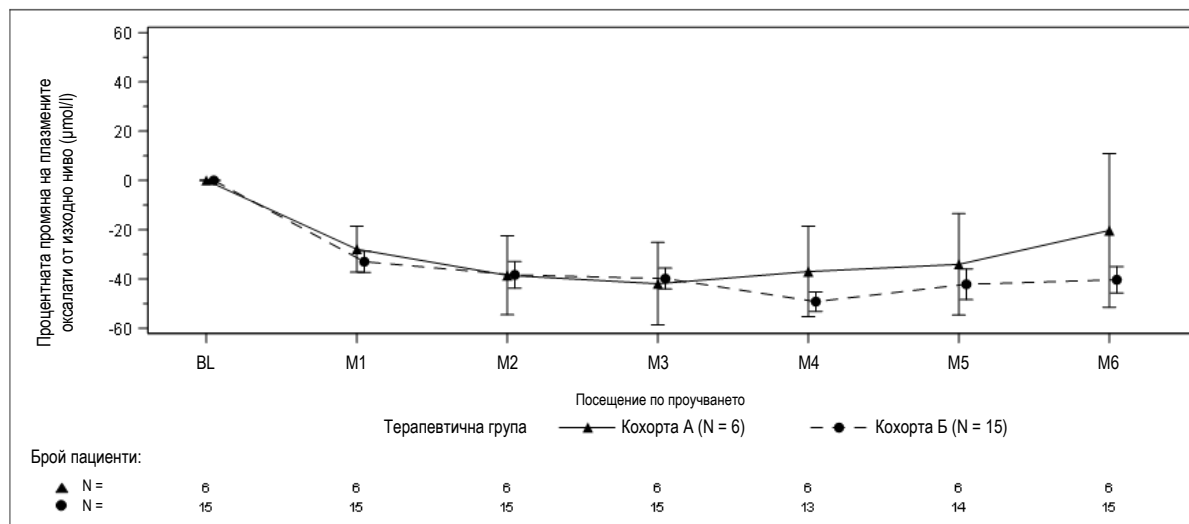
на хемодиализа. Пациентите получават препоръчителната схема на прилагане на лумасиран въз основа на телесното тегло (вж. точка 4.2).

Медианата на възрастта на пациентите при първа доза е 8,9 години (диапазон от 0 до 59 години), 57,1% са мъже и 76,2% са от бялата раса. При пациентите в кохорта А медианата на плазменото ниво на оксалати е 57,94 $\mu\text{mol/l}$. При пациентите в кохорта Б медианата на плазменото ниво на оксалати е 103,65 $\mu\text{mol/l}$.

Първичната крайна точка на проучването е процентната промяна на плазмените оксалати от изходно ниво до месец 6 (средно от месец 3 до месец 6) за кохорта А (N=6) и процентната промяна на плазмените оксалати преди диализа от изходно ниво до месец 6 (средно от месец 3 до месец 6) за кохорта Б (N=15).

През 6-месечния период на първичния анализ пациентите и в двете групи имат понижаване на плазмените оксалати още на месец 1. Процентната промяна от изходно ниво до месец 6 (средно от месец 3 до месец 6) на плазмените нива на оксалати за кохорта А LS разликата в средните стойности е -33,3% (95% ДИ: -81,82, 15,16) и за кохорта Б LS разликата в средните стойности е -42,4% (95% ДИ: -50,71, -34,15).

Фигура 4: ILLUMINATE-C: процентна промяна от изходно ниво на плазмени оксалати ($\mu\text{mol/l}$) при всяко посещение през периода на първичния анализ



Резултатите са изчертани като средна ($\pm\text{SEM}$) процентна промяна от изходно ниво.

Съкращения: BL = изходно ниво; M = месец; SEM = стандартна грешка на средната стойност.

За кохорта А изходното ниво се определя като средна стойност на всички проби плазмени оксалати, събрани преди първата доза лумасиран; за кохорта Б изходното ниво се определя като последните четири проби плазмени оксалати преди диализа, събрани преди първата доза лумасиран. В кохорта Б се използват само проби преди диализа.

В кохорта А средната (SD) eGFR е 19,85 (9.6) ml/min/1,73 m^2 на изходно ниво и 16,43 (9,8) ml/min/1,73 m^2 към месец 6.

Процентът на събития, свързани с бъбречнокаменна болест, на човекогодина, съобщен 12 месеца преди съгласие за кохорта А и през 6-месечния период на първичния анализ е съответно 3,20 (95% ДИ: 1,96; 5,22) и 1,48 (95% ДИ: 0,55; 3,92).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Oxlumo в една или повече подгрупи на педиатричната популация при хипероксалурия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение лумасиран бързо се абсорбира с медиана (диапазон) на времето до достигане на максималната плазмена концентрация ($t_{\text{макс.}}$) 4 (0,5 до 12) часа. При деца и възрастни с РН1 и тегло ≥ 20 kg максималната концентрация на лумасиран в плазмата ($C_{\text{макс.}}$) и площта под кривата концентрация-време от нулевия момент до момента на отчитане на последната измерима концентрация ($AUC_{0-\text{last}}$) след приложение на препоръчителната доза лумасиран 3 mg/kg са съответно 529 (205 до 1 130) ng/ml и 7 400 (2 890 до 10 700) ng h/ml. При деца с тегло под 20 kg $C_{\text{макс.}}$ и $AUC_{0-\text{last}}$ на лумасиран след приложение на препоръчителната доза 6 mg/kg са съответно 912 (523 до 1 760) и 7 960 (5 920 до 13 300). Концентрациите на лумасиран са измерими 24 до 48 часа след приложението му.

Разпределение

В плазмени проби от здрави възрастни свързването на лумасиран с протеини е в умерена до висока степен (77 до 85%) при клинично значими концентрации. При възрастен пациент с РН1 изчисленият въз основа на популационен модел привиден централен обем на разпределение ($V_{d/F}$) на лумасиран е 4,9 l. След подкожно приложение лумасиран се разпределя главно в черния дроб.

Биотрансформация

Лумасиран се метаболизира чрез ендо- и екзонуклеази до по-къси олигонуклеотиди. *In vitro* проучванията показват, че лумасиран не се метаболизира чрез CYP450 ензимите.

Елиминиране

Лумасиран се елиминира от плазмата предимно чрез чернодробен ъптейк, като само 7 до 26% от приложената доза се възстановява в урината като лумасиран според сборните данни от здрави възрастни участници и пациенти с РН1 на възраст > 6 години. Средният (% CV) терминален плазмен полуживот на лумасиран е 5,2 (47,0%) часа. Изчисленият въз основа на популационен модел привиден плазмен клирънс е 26,5 l/h за средностатистически възрастен с тегло 70 kg. Средният бъбречен клирънс на лумасиран е незначителен и варира от 2,0 до 3,4 l/h при педиатрични и възрастни пациенти с РН1.

Линейност/нелинейност

Лумасиран проявява линейна до леко нелинейна, независима от времето фармакокинетика в плазмата след единични подкожни дози, вариращи от 0,3 до 6 mg/kg, и многократни дози от 1 и 3 mg/kg веднъж месечно или 3 mg/kg на тримесечие. Лумасиран не кумулира в плазмата след многократно приложение веднъж месечно или на тримесечие.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Плазмените концентрации на лумасиран не отразяват степента или продължителността на фармакодинамичното действие на лумасиран. Бързият и целеви ъптейк на лумасиран от черния дроб води до бърз спад в плазмените концентрации. Лумасиран има дълъг полуживот в черния дроб, поради което фармакодинамичният му ефект се поддържа по време на месечния или тримесечния дозов интервал.

Взаимодействия

In vitro проучванията показват, че лумасиран не е субстрат или инхибитор на цитохром P450 (CYP) ензимите. Не се очаква лумасиран да инхибира или индуцира CYP ензими или да модулира активността на лекарствените транспортери.

Специални популации

Старческа възраст

Не са провеждани проучвания при пациенти на възраст ≥ 65 години. Възрастта не е значима ковариата във фармакокинетиката на лумасиран.

Пол и раса

В клинични проучвания няма разлика в плазмената експозиция или фармакодинамиката на лумасиран на базата на пол или раса.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани клинични проучвания при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Ограничените фармакокинетични данни при пациенти с леко и преходно повишаване на общия билирубин (общ билирубин > 1 до $1,5 \times \text{ГГН}$) показват сравнима плазмена експозиция на лумасиран и подобна фармакодинамика като при пациенти с нормална чернодробна функция. В публикуваната литература е показано, че експресията на асиалогликопротеиновите рецептори в черния дроб, т.е. на рецепторите, отговорни за усвояването на лумасиран, е по ниска при пациентите с чернодробно увреждане. Неклиничните данни предполагат, че при терапевтични дози лумасиран това може да не окаже влияние върху ъптейка му от черния дроб или върху фармакодинамиката му. Клиничното значение на тези данни не е известно.

Бъбречно увреждане

Пациентите с леко (eGFR 60 до $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) бъбречно увреждане имат сравнима плазмена експозиция на лумасиран с тази при пациентите с нормална бъбречна функция (eGFR $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR 30 до $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) C_{max} е подобна на тази при пациенти с нормална бъбречна функция; AUC е с 25% по-висока въз основа на ограничени данни. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR 15 до $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ESRD (eGFR $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) или пациенти на диализа (вж. точка 4.2), в рамките на същата категория телесно тегло, се наблюдава преходно повишение с 1,8 до 3,6 пъти на нивата на C_{max} и 1,6 до 3,1 пъти по-висока $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ (вж. точка 5.2). Тези повишения са преходни, тъй като плазмените концентрации падат под нивото на откриване в рамките на 24 до 48 часа, подобно на пациентите без бъбречно увреждане (вж. точка 5.2 „Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика“). Фармакодинамиката при пациенти с бъбречно увреждане (eGFR $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), включително ESRD (eGFR $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), или тези на диализа са сходни с тази при пациенти с нормална бъбречна функция (eGFR $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Данните при деца на възраст под 1 година са ограничени. При деца с тегло $< 20 \text{ kg}$ C_{max} на лумасиран е 2кратно по-висока, поради номинално по-високата доза 6 mg/kg и по-бързата скорост на абсорбция. Фармакодинамиката на лумасиран е сравнима при педиатрични (на възраст от 4 месеца до 17 години) и при възрастни пациенти въпреки преходно по-високите плазмени концентрации при деца с тегло $< 20 \text{ kg}$ поради бързото и преобладаващо разпределение на лумасиран в черния дроб.

Телесно тегло

Препоръчителните схеми на прилагане водят до 2 пъти по-висока C_{max} при деца $< 20 \text{ kg}$, докато AUC е сходна при изследваните стойности на телесното тегло (6,2 до 110 kg).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и проучвания за генотоксичност и канцерогенен потенциал.

При плъхове, но не и при маймуни, са наблюдавани микроскопски промени в черния дроб (напр. хепатоцелуларна вакуолизация, митоза и кариомегалия), придружени от намаляване на плазмените нива на фибриноген и други лабораторни промени. Причината за очевидната специфика при гризачите не е изяснена и значението за хората е неясно.

Лумасиран не показва неблагоприятни ефекти върху фертилитета при мъжките и женските и пре- и постнаталното развитие при плъхове. При проучвания за ембриофеталното развитие при плъхове и зайци са наблюдавани скелетни аномалии, но при експозиции, многократно по-високи от терапевтичните експозиции при хора. Нивата без наблюдавани нежелани ефекти (no-observed-adverse-effect levels, NOAEL) са приблизително 20 до 70 пъти по-високи (въз основа на месечните експозиции).

Проучване за токсичност за определяне на дозата при новородени плъхове не показва повишена чувствителност на развиващия се плъх нито по отношение на токсичност, нито по отношение на фармакологията на лумасиран при експозиция, 2 пъти по-висока в сравнение с терапевтичните експозиции при хора (въз основа на месечните експозиции).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроксид (за корекция на pH) (E524)
Фосфорна киселина (за корекция на pH) (E338)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

След първо отваряне

След отваряне на флакона лекарственият продукт трябва да се използва веднага.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стъклен флакон с гумена запушалка, покрита с флуорополимер, и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче. Всеки флакон съдържа 0,5 ml инжекционен разтвор.

Вид на опаковката: един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт е готов за употреба и е само за еднократна употреба.

Само за подкожно приложение

Подготовка за приложение

- Преди приложение трябва се вземат материалите, които не са включени в опаковката, но са необходими за прилагането. Те включват стерилна спринцовка (0,3 ml, 1 ml или 3 ml), игла 18 G и игла 25 G до 31 G.
- Необходимият обем Oxlumo трябва да се изчисли в зависимост от препоръчителната доза на базата на теглото (вж. Таблица 4.2).
- Трябва да се използва игла 18 G, за да се изтегли Oxlumo от флакона. Флаконът трябва да се държи в изправено положение или наклонен под малък ъгъл и скосената страна на иглата да е насочена надолу.
- При обеми под 0,3 ml се препоръчва използване на стерилна спринцовка от 0,3 ml.
- Лекарственият продукт трябва да се приложи със стерилна игла 25 G до 31 G с дължина 13 mm или 16 mm за подкожно инжектиране.
- Забележка: Този лекарствен продукт не трябва да се изтегля с игла 25 G до 31 G.
- Спринцовките, иглите за прехвърляне и иглите за инжектиране трябва да бъдат използвани само веднъж.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Амстердам
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1496/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 ноември 2020 г.
Дата на последно подновяване: 04 август 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Амстердам
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изисканите дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Oxlupto 94,5 mg/0,5 ml инжекционен разтвор
лумасиран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml разтвор съдържа лумасиран натрий, еквивалентен на 189 mg лумасиран.

Всеки флакон съдържа 94,5 mg лумасиран в 0,5 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Натриев хидроксид (E524)

Фосфорна киселина (E338)

Вода за инжекции

За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор

94,5 mg/0,5 ml

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °C.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Амстердам
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1496/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Oxlumo

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ ЗА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Oxlupto 94,5 mg/0,5 ml инжекционен разтвор
лумасиран

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Подкожно приложение

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

94,5 mg/0,5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml инжекционен разтвор лумасиран (lumasiran)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Oxlumo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Oxlumo
3. Как се прилага Oxlumo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Oxlumo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Oxlumo и за какво се използва

Какво представлява Oxlumo

Oxlumo съдържа активното вещество лумасиран.

За какво се използва Oxlumo

Oxlumo се използва за лечение на първична хипероксалурия тип 1 при възрастни и деца от всички възрастови групи.

Какво представлява PH1

PH1 е рядко заболяване, при което черният дроб произвежда твърде голямо количество вещества, наречени оксалати. Бъбреците Ви отстраняват оксалатите от организма и те се отделят чрез урината. При хора с първична хипероксалурия тип 1 излишните оксалати може да се натрупат в бъбреците, да образуват бъбречни камъни и да нарушат бъбречната функция. Освен това оксалатите може да се натрупат и да увредят други части на тялото като очите, сърцето, кожата и костите. Това се нарича „оксалоза“.

Как действа Oxlumo

Активното вещество в Oxlumo се нарича лумасиран. То намалява количеството на ензима, наречен гликолат оксидаза, който се произвежда от черния дроб. Гликолат оксидазата е един от ензимите, участващи в образуването на оксалати. Намаляването на количеството на ензима води до намаляване на образуването на оксалати от страна на черния дроб и спадане на нивата им в урината и кръвта. Това може да спомогне за намаляване на ефектите от заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Oxlumo

Не трябва да приемате Oxlumo:

- ако имате тежка алергия към лумасиран или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

Вашият лекар може да Ви наблюдава за признаци на метаболитна ацидоза (натрупване на киселина в организма), ако имате тежко бъбречно увреждане.

Други лекарства и Oxlumo

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще вземе решение дали трябва да приемате Oxlumo, след като обмисли очакваните ползи за здравето Ви и рисковете за нероденото Ви бебе.

Кърмене

Това лекарство може да премине в кърмата и може да окаже ефект върху бебето Ви. Ако кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще Ви помогне да вземете решение дали да спрете кърменето или да спрете лечението.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е това лекарство да окаже ефект върху способността Ви да шофирате или да работите с машини.

Oxlumo съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага Oxlumo

Какво количество Oxlumo се прилага

Вашият лекар ще изчисли какво количество от лекарството да Ви приложи. Дозата ще зависи от теглото Ви. Вашият лекар ще коригира дозата при промяната на теглото Ви.

Ще получавате първите си дози (натоварващите дози) веднъж месечно за 3 дози. След това ще преминете на поддържаща доза, започваща един месец след последната натоварваща доза.

Телесно тегло под 10 kg

- Натоварващи дози: 6 mg на всеки килограм тегло, прилагани веднъж месечно за 3 дози.
- Поддържаща доза: 3 mg на всеки килограм тегло, прилагани веднъж месечно, започваща един месец след последната натоварваща доза.

Телесно тегло от 10 kg до под 20 kg

- Натоварващи дози: 6 mg на всеки килограм тегло, прилагани веднъж месечно за 3 дози.
- Поддържаща доза: 6 mg на всеки килограм тегло, прилагани веднъж на всеки 3 месеца, започваща един месец след последната натоварваща доза.

Телесно тегло 20 kg или повече

- Натоварващи дози: 3 mg на всеки килограм тегло, прилагани веднъж месечно за 3 дози.
- Поддържаща доза: 3 mg на всеки килограм тегло, прилагани веднъж на всеки 3 месеца, започваща един месец след последната натоварваща доза.

Как се прилага Oxlumo

Това лекарство ще Ви бъде приложено от лекар или медицинска сестра.

- Постава се като инжекция под кожата (подкожно) в областта на корема или в някои случаи в мишницата или бедрото. Всяка инжекция ще бъде поставяна на различно място.
- В зависимост от дозата Ви може да се наложи поставяне на повече от една подкожна инжекция.
- Вашият лекар или медицинска сестра няма да инжектира лекарството на места, където има белези, кожата е зачервена, възпалена или подута.

Ако Ви се приложи повече от необходимата доза Oxlumo

Макар че е малко вероятно да се случи, ако Вашият лекар или медицинска сестра Ви приложат твърде голямо количество (предозиране), те ще Ви прегледат за нежелани реакции.

Ако сте пропуснали доза Oxlumo

Ако сте пропуснали доза Oxlumo, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра колкото е възможно по-скоро, за да разберете кога ще Ви бъде приложена следващата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При прилагане на Oxlumo могат да възникнат следните нежелани реакции:

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- зачервяване, болка, сърбеж, подуване, дискомфорт, промени в цвета, образуване на бучка, втвърдяване, обрив, кръвонасядане или белене на кожата на мястото на инжектиране (реакция на мястото на инжектиране).
- Стомашна болка или дискомфорт (коремна болка).

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

- вид алергична реакция (свръхчувствителност) със симптоми като обрив, дразнене на гърлото и сълзене на очите.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена**

в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Oxlumo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство е само за еднократна употреба. След отваряне на флакона го използвайте веднага.

Да не се съхранява над 30 °C.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият лекар или фармацевт ще изхвърли всички лекарства, които вече не се използват. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Oxlumo

- Активното вещество е лумасиран.
- Всеки флакон съдържа лумасиран натрий, еквивалентен на 94,5 mg лумасиран.
- Другите съставки са вода за инжекции, натриев хидроксид (E524) и фосфорна киселина (E338) (вижте “Oxlumo съдържа натрий” в точка 2).

Как изглежда Oxlumo и какво съдържа опаковката

Това лекарство е прозрачен, безцветен до жълт инжекционен разтвор за подкожно инжектиране.

Всяка опаковка съдържа един флакон за еднократна употреба, съдържащ 0,5 ml разтвор.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Амстердам
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Alnylam Netherlands B.V.
Tél/Tel: 0800 81 443 (+32 234 208 71)
medinfo@alnylam.com

България

Genesis Pharma Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 969 3227
medinfo@genesishpharmagroup.com

Česká republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 343 336
medinfo.czechia@medisonpharma.com

Danmark

Alnylam Sweden AB
Tlf.: 433 105 15 (+45 787 453 01)
medinfo@alnylam.com

Deutschland

Alnylam Germany GmbH
Tel: 08002569526 (+49 8920190112)
medinfo@alnylam.com

Eesti

Medison Pharma Estonia OÜ
Tel: +372 679 5085
medinfo.estonia@medisonpharma.com

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε
Τηλ: +30 210 87 71 500
medinfo@genesishpharmagroup.com

España

Alnylam Pharmaceuticals Spain SL
Tel: 900810212 (+34 910603753)
medinfo@alnylam.com

France

Alnylam France SAS
Tél: 0805542656 (+33 187650921)
medinfo@alnylam.com

Hrvatska

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5530 011
medinfo@genesishpharmagroup.com

Ireland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 1800 924260 (+353 818 882213)
medinfo@alnylam.com

Lietuva

Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: +370 37 213824
medinfo.lithuania@medisonpharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Alnylam Netherlands B.V.
Tél/Tel: 80085235 (+352 203 014 48)
medinfo@alnylam.com

Magyarország

Medison Pharma Hungary Kft
Tel.: +36 1 293 0955
medinfo.hungary@medisonpharma.com

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22765715
medinfo@genesishpharmagroup.com

Nederland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 08002820025 (+31 203697861)
medinfo@alnylam.com

Norge

Alnylam Sweden AB
Tlf: 800 544 00 (+472 1405 657)
medinfo@alnylam.com

Österreich

Alnylam Austria GmbH
Tel: 0800070339 (+43 720 778 072)
medinfo@alnylam.com

Polska

Medison Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 152 49 42
medinfo.poland@medisonpharma.com

Portugal

Alnylam Portugal
Tel: 707201512 (+351 21 269 8539)
medinfo@alnylam.com

România

Genesis Biopharma Romania SRL
Tel: +40 21 403 4074
medinfo@genesishpharmagroup.com

Slovenija

Genesis Biopharma SL d.o.o
Tel: +386 1 292 70 90
medinfo@genesishpharmagroup.com

Ísland

Alnylam Netherlands B.V.
Sími: +31 20 369 7861
medinfo@alnylam.com

Slovenská republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 201 109 65
medinfo.slovakia@medisonpharma.com

Italia

Alnylam Italy S.r.l.
Tel: 800 90 25 37 (+39 02 89 73 22 91)
medinfo@alnylam.com

Suomi/Finland

Alnylam Sweden AB
Puh/Tel: 0800 417 452 (+358 942 727 020)
medinfo@alnylam.com

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22765715
medinfo@genesispharmagroup.com

Sverige

Alnylam Sweden AB
Tel: 020109162 (+46 842002641)
medinfo@alnylam.com

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA
Tel: +371 67 717 847
medinfo.latvia@medisonpharma.com

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за употреба

Само за подкожно приложение.

- Вземете материалите, които не са включени в опаковката, но са необходими за прилагането, които включват стерилна спринцовка (0,3 ml, 1 ml или 3 ml), игла с размер 18 G и игла с размер 25 G до 31 G.
- Изчислете необходимия обем Oxlumo в зависимост от препоръчителната доза на базата на теглото. Ако дозата е повече от 0,5 ml, ще е необходимо да се използва повече от един флакон. Максималният приемлив обем на прилагане на единична инжекция е 1,5 ml. Ако са необходими повече от 1,5 ml, може да се наложи поставяне на повече от една подкожна инжекция.
- За да изтеглите Oxlumo от флакона, използвайте игла 18 G, задръжте флакона в изправено положение или наклонете под малък ъгъл и се уверете, че плоският край на иглата е насочен надолу.
- Насочете иглата и спринцовката вертикално нагоре и почукайте спринцовката с цел мехурчетата да се придвижат към повърхността. Когато мехурчетата са на повърхността, внимателно избутайте буталото, за да излязат от спринцовката. Проверете дали в спринцовката е изтеглено правилното количество лекарство.
- Приложете лекарствения продукт със стерилна игла с размер 25 G до 31 G, чиято дължина е 13 mm или 16 mm, предназначена за подкожно инжектиране. При обеми под 0,3 ml се препоръчва използване на стерилна спринцовка от 0,3 ml.
- Забележка: Не изтегляйте това лекарство с иглата с размер 25 G до 31 G. Когато използвате спринцовки от 0,3 ml (за инсулин), не отстранявайте мехурчетата от спринцовката.

- Инжекцията може да се постави в корема, горната част на ръцете или бедрата. Имайте предвид да промените местата на инжектиране. Не прилагайте в cicатрикси или области, които са зачервени, възпалени или подути.
- Забележка: Когато поставяте подкожни инжекции в корема, трябва да избягвате да го правите в кръга около пъпа с диаметър 2 cm.
- Почистете областта, в която планирате да поставите инжекцията, с напоен със спирт тампон и изчакайте да изсъхне напълно.
- Уверете се, че техниката Ви за инжектиране е правилна. Не инжектирайте във вена или мускул.
- Въведете иглата под прав ъгъл (90 градуса), за да инжектирате в пространството точно под кожата. При пациенти с малко подкожна тъкан иглата трябва да се въведе под ъгъл 45 градуса.
- Не натискайте буталото, когато пробивате кожата. Когато иглата е въведена през кожата, освободете захванатата кожна гънка и приложете дозата бавно и равномерно. Когато лекарството е приложено, изчакайте поне 5 секунди, преди да изтеглите иглата от кожата. Леко притиснете марля или памук върху мястото на инжектиране, ако е необходимо. Не поставяйте капачката обратно върху иглата.
- Забележка: Не аспирирайте след въвеждане на иглата, за да избегнете увреждане на тъканите, хематом и кръвонасядане.
- Ако е необходима повече от една инжекция за една доза Ox1umo, местата на инжектиране трябва да са на разстояние най-малко 2 cm.
- Използвайте флакона само веднъж. След като приложите дозата, изхвърлете неизползваното лекарство във флакона съгласно местните разпоредби.
- Използвайте спринцовките, иглите за прехвърляне и иглите за инжектиране само веднъж. Изхвърляйте използваните спринцовки и игли съгласно местните разпоредби.