

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje sodnou sůl lumasiranu v množství ekvivalentním 189 mg lumasiranu.

Jedna injekční lahvička obsahuje 94,5 mg lumasiranu v 0,5 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý až žlutý roztok (pH přibližně 7; osmolalita: 240 až 360 mosmol/kg).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Oxlumo je indikován k léčbě primární hyperoxalurie 1. typu (PH1) ve všech věkových skupinách.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a prováděna pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou hyperoxalurie.

Dávkování

Přípravek Oxlumo se podává subkutánní injekcí.

Doporučené dávkování přípravku Oxlumo sestává z nasycovacích dávek podávaných jednou měsíčně v celkovém počtu 3 dávek, po nichž následují udržovací dávky, počínaje jeden měsíc po poslední nasycovací dávce, jak je uvedené v tabulce 1. Dávkování se odvíjí od tělesné hmotnosti.

Dávku (v mg) a objem (v ml) pro daného pacienta je nutno vypočítat následujícím způsobem:

$\text{Tělesná hmotnost pacienta (kg)} \times \text{dávka (mg/kg)} = \text{celkové množství (mg) léčivého přípravku, které má být podáno.}$

$\text{Celkové množství (mg) dělené koncentrací (189 mg/ml)} = \text{celkový objem léčivého přípravku (ml), který má být injekčně podán.}$

Tabulka 1: Režim dávkování přípravku Oxlumo v závislosti na tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost	Nasycovací dávka	Udržovací dávka (počínaje jeden měsíc po poslední nasycovací dávce)
do 10 kg	6 mg/kg jednou za měsíc v celkovém počtu 3 dávek	3 mg/kg jednou za měsíc, počínaje jeden měsíc po poslední nasycovací dávce
10 kg až méně než 20 kg	6 mg/kg jednou za měsíc v celkovém počtu 3 dávek	6 mg/kg jednou za 3 měsíce (čtvrtletně), počínaje jeden měsíc po poslední nasycovací dávce
20 kg a více	3 mg/kg jednou za měsíc v celkovém počtu 3 dávek	3 mg/kg jednou za 3 měsíce (čtvrtletně), počínaje jeden měsíc po poslední nasycovací dávce

Pacienti na hemodialýze

Pokud je přípravek Oxlumo podáván ve dnech dialýzy, podávejte jej po hemodialýze.

Vynechaná dávka

Při opožděném užití nebo vynechání dávky má být léčivý přípravek podán co nejdříve. V předepsaném měsíčním či čtvrtletním podávání dávek je nutno pokračovat od poslední podané dávky.

Zvláštní populace*Starší pacienti*

U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Přípravek Oxlumo nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater. U pacientů s přechodným zvýšením hladiny celkového bilirubinu (celkový bilirubin > 1 až $1,5 \times \text{ULN}$; *upper limit of normal* – horní hranice normálních hodnot) není nutná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater je během léčby nutná opatrnost (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) < 90 ml/min/1,73 m²) včetně terminálního stádia onemocnění ledvin (*end-stage renal disease*, ESRD) nebo u pacientů na dialýze není nutná úprava dávkování. K dispozici jsou pouze omezené údaje u pacientů s ESRD a na dialýze, a při léčbě těchto pacientů je třeba dbát opatrnosti (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

U pacientů mladších 1 roku jsou k dispozici jen omezená data. Při léčbě těchto pacientů je třeba dbát opatrnosti (viz bod 5.2).

Způsob podání

Pouze k subkutánnímu podání.

Tento léčivý přípravek je dodáván jako roztok připravený k použití v injekční lahvičce pro jednorázové použití.

- Požadovaný objem přípravku Oxlumo je třeba vypočítat na základě doporučené dávky založené na tělesné hmotnosti podle tabulky 1.
- Pokud je dávka větší než 0,5 ml (94,5 mg), bude potřeba více než jedna injekční lahvička.
- Maximální přijatelný objem jedné injekce je 1,5 ml. Dávky větší než 1,5 ml se podávají v několika injekcích (celková dávka rozdělena rovnoměrně mezi injekční stříkačky, kdy

- jednotlivé injekce mají přibližně stejný objem), aby se minimalizoval potenciální diskomfort v místě vpichu v důsledku objemu injekce.
- Je třeba zabránit proniknutí léčivého přípravku na hrot jehly před zavedením jehly do subkutánního prostoru.
 - Tento léčivý přípravek se podává injekčně pod kůži v oblasti břicha, horní části paže nebo stehna.
 - Pro následné injekce nebo dávky se doporučuje střídát místo vpichu.
 - Tento léčivý přípravek nesmí být podáván do zjizvené tkáně nebo oblastí, které jsou zarudlé, zanícené nebo oteklé.

Přípravek Oxlumo je určen k podání zdravotnickým pracovníkem.

Pokyny k přípravě léčivého přípravku před podáním jsou uvedeny v bodě 6.6.

Návod k použití naleznete v informacích určených pouze pro zdravotnické pracovníky, který se nachází na konci příbalové informace.

4.3 Kontraindikace

Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těžká porucha funkce ledvin nebo onemocnění ledvin v terminálním stádiu

Léčba lumasiranem zvyšuje hladiny glykolátu v plazmě, což může zvyšovat riziko metabolické acidózy nebo zhoršit preexistující metabolickou acidózu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s onemocněním ledvin v terminálním stádiu. Je proto nutno sledovat, zda se u těchto pacientů nevyskytnou známky a symptomy metabolické acidózy.

Středně těžká až těžká porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater existuje možnost snížené účinnosti. Účinnost je tedy nutno u těchto pacientů sledovat (viz bod 5.2).

Pomocná látka se známým účinkem

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml, to znamená, že je v podstatě “bez sodíku”.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné klinické studie interakcí s jinými léčivými přípravky (viz bod 5.2).

Souběžné používání s pyridoxinem

Souběžné používání s pyridoxinem nemělo významný vliv na farmakodynamiku ani farmakokinetiku lumasiranu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání lumasiranu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Použití přípravku Oxlumo během těhotenství lze zvážit s ohledem na očekávaný léčebný přínos pro ženu a potenciální rizika pro plod.

Kojení

Není známo, zda se lumasiran/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Oxlumo.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se vlivu lumasiranu na fertilitu u člověka. Ve studiích na zvířatech nebyl zjištěn žádný vliv na samčí ani samičí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Oxlumo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucími účinky byly reakce v místě injekce (35 %) a bolest břicha (16 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pojící se v klinických studiích a ve spontánních hlášeních s lumasiranem jsou uvedeny v tabulkovém přehledu níže. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle preferovaných termínů klasifikace MedDRA pro jednotlivé třídy orgánových systémů (SOC) a podle frekvence. Frekvence nežádoucích účinků jsou vyjádřeny podle následujících kategorií: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita ^a	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha ^b	Velmi časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce ^c	Velmi časté

^a Nežádoucí účinek hlášený při používání po uvedení léku na trh

^b Zahnuje následující: bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, bolest dolní poloviny břicha, břišní diskomfort a citlivost břicha.

^c Zahnuje následující: reakce v místě injekce, erytém v místě injekce, bolest v místě injekce, pruritus v místě injekce, otok v místě injekce, diskomfort v místě injekce, změna zbarvení v místě injekce, rezistence v místě injekce, indurace v místě injekce, vyrážka v místě injekce, pohmoždění v místě injekce, hematom v místě injekce a exfoliace v místě injekce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekce

V placebem kontrolovaných a otevřených klinických studiích byly hlášeny reakce v místě injekce u 34 z 98 pacientů (34,7 %). Mezi nejčastěji hlášené příznaky patřil erytém, otok, bolest, hematom, pruritus a změna zbarvení. Většina reakcí v místě injekce se objevila v den, kdy byla injekce podána; u < 2 % se reakce v místě injekce objevila 5 nebo více dní po podání. Reakce v místě injekce byly obecně mírné, ustoupily během dvou dnů a nevedly k přerušení nebo ukončení léčby.

Bolest břicha

V placebem kontrolované studii byla bolest břicha hlášena u 1 ze 13 (7,7 %) pacientů léčených placebem a u 4 z 26 (15,4 %) pacientů léčených lumasiranem. V placebem kontrolovaných a otevřených klinických studiích uvádělo bolest břicha 16 pacientů z 98 (16,3 %), a to včetně bolesti v horní polovině břicha či bolesti v dolní polovině břicha, břišního diskomfortu nebo citlivosti břicha. Většina těchto příhod byla mírná, přechodná a odezněla bez nutnosti léčby. Žádné neměly za následek přerušení léčby.

Dlouhodobá bezpečnost

Bezpečnostní profil lumasiranu v otevřených rozšířených obdobích ILLUMINATE-A a ILLUMINATE-B (medián doby léčby 55 měsíců a 55,5 měsíců, v uvedeném pořadí) odpovídal známému bezpečnostnímu profilu lumasiranu.

Pediatrická populace

Profil bezpečnosti lumasiranu byl u pediatrických pacientů (ve věku od 4 měsíců do 17 let) podobný jako u dospělých pacientů s PH1.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

V případě předávkování se doporučuje, aby byl pacient sledován, jak bude indikováno z lékařského hlediska, na přítomnost jakýchkoli známek nebo příznaků nežádoucích účinků a aby byla zahájena odpovídající symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva, ATC kód: A16AX18.

Mechanismus účinku

Lumasiran je dvouvláknová ribonukleová kyselina uplatňující se při RNA interferenci (siRNA), která snižuje hladiny enzymu glykolát oxidázy (GO) tím, že cílí na mediátorovou ribonukleovou kyselinu (mRNA) genu oxidázy hydroxykyselin 1 (*HAOI*) v hepatocytech prostřednictvím RNA interference. Snižováním hladiny enzymu GO se snižuje množství dostupného glyoxylátu, substrátu pro produkci oxalátu. To má za následek snížení hladin oxalátu v moči a plazmě, jež jsou prvotní příčinou projevu onemocnění u pacientů s PH1. Vzhledem k tomu, že enzym GO je na horním konci (upstream) od deficientního enzymu alaninglyoxylátaminotransferázy (AGT), jež zapříčiňuje vznik PH1, je mechanismus účinku lumasiranu nezávislý na prvotní mutaci genu *AGXT*.

Imunogenita

U pacientů s PH1 a zdravých dobrovolníků, jimž byl podán přípravek OxLumo v klinických studiích, byly zjištěny protilátky proti léku (ADA) (7 osob ze 120 (5,8 %) bylo pozitivních na ADA). Titry ADA

byly nízké a obecně přechodné a nebyl pozorován vliv ADA na farmakokinetiku, účinnost ani bezpečnost. Údaje jsou však stále omezené.

Klinická účinnost

Účinnost lumasiranu byla zkoumána v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii s pacienty ve věku 6 a více let s PH1 (ILLUMINATE-A), v jednoramenné klinické studii se skupinou pacientů ve věku do 6 let s PH1 (ILLUMINATE-B) a v jednoramenné klinické studii u pediatrických a dospělých pacientů s PH1, kteří měli pokročilé onemocnění ledvin včetně pacientů na hemodialýze (ILLUMINATE-C).

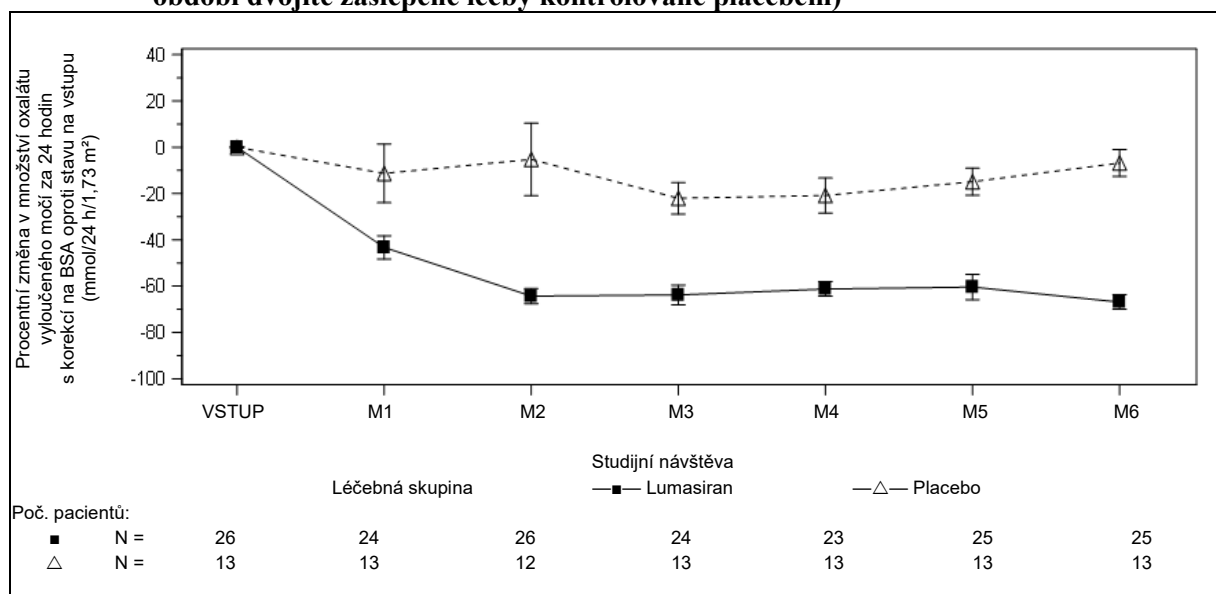
ILLUMINATE-A

Celkem 39 pacientů s PH1 bylo randomizováno v poměru 2:1 k léčbě subkutánně podávaným lumasiranem nebo placebem v průběhu 6měsíčního období dvojité zaslepené léčby kontrolované placebem. Zařazení byli pacienti ve věku 6 a více let s $\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, jimž byly jednou měsíčně podávány 3 nasycovací dávky lumasiranu 3 mg/kg nebo placebo; poté následovaly čtvrtletní udržovací dávky lumasiranu 3 mg/kg nebo placebo (viz bod 4.2). Po 6měsíčním období dvojité zaslepené léčby vstoupili pacienti do prodlouženého období léčby lumasiranem, jenž byl po dobu až 54 měsíců podáván i pacientům původně zařazeným do skupiny s placebem. Celková expozice lumasiranu byla 165,7 pacientoroků.

V průběhu 6měsíčního období dvojité zaslepené léčby kontrolované placebem 26 pacientů dostávalo lumasiran a 13 placebo. Medián věku pacientů byl v době podání první dávky 14,9 let (rozmezí 6,1 až 61,0 let); 66,7 % pacientů bylo mužského pohlaví a 76,9 % pacientů bylo bílé rasy. Medián exkrece oxalátu do moči za 24 hodin s korekcí na plochu tělesného povrchu (BSA) činil přivstupu $1,72 \text{ mmol/24 h/1,73 m}^2$, medián poměru oxalát/kreatinin v moči dle spotového testu přivstupu činil $0,21 \text{ mmol/mmol}$ a medián hladiny oxalátu v plazmě na vstupu dosahoval $13,1 \text{ } \mu\text{mol/l}$. Celkově 33,3 % pacientů vykazovalo normální funkci ledvin ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 48,7 % lehkou poruchu funkce ledvin ($\text{eGFR} 60 \text{ až } < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a 18 % středně těžkou poruchu funkce ledvin ($\text{eGFR} 30 \text{ až } < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Z pacientů zařazených do klinické studie přivstupu 84,6 % uvádělo symptomatické příhody nefrolitiázy v anamnéze a 53,8 % uvádělo anamnézu nefrokalcinózy. V době vstupu do klinické studie byly léčebné skupiny vyvážené vzhledem k věku, hladině oxalátu v moči a eGFR .

Primárním cílovým parametrem bylo procentní snížení průměrného množství oxalátu vyloučeného moči za 24 hodin s korekcí na BSA za 3 až 6 měsíců oproti stavu přivstupu. Lumasiran se poжил se statisticky významným 65,4% poklesem množství oxalátu vyloučeného moči za 24 hodin s korekcí na BSA oproti 11,8% poklesu ve skupině s placebem, což představuje rozdíl ve výši 53,5 % (95% CI: 44,8, 62,3; $p < 0,0001$). V 6. měsíci bylo ve skupině s lumasiranem pozorováno 60,5% snížení poměru oxalát/kreatinin v moči podle spotového testu oproti 8,5% zvýšení ve skupině s placebem, což bylo konzistentní s primárním cílovým parametrem. Pacienti léčení lumasiranem rovněž vykazovali rychlý a setrvávající pokles oxalátu v moči za 24 hodin s korekcí na BSA, jak ilustruje obr. 1.

Obrázek 1: ILLUMINATE-A: Procentní změna v množství oxalátu vyloučeného močí za 24 hodin s korekcí na BSA v jednotlivých měsících oproti stavu přivstupu (6měsíční období dvojité zaslepené léčby kontrolované placebem)



Zkratky: BSA = plocha tělesného povrchu, M = měsíc, SEM = směrodatná chyba průměru.

Výsledky jsou zaneseny do grafu jako průměrná hodnota procentní změny oproti stavu přivstupu ($\pm$ SEM).

V 6. měsíci dosáhl normální nebo téměř normální ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) hladiny oxalátu vyloučeného močí za 24 hodin s korekcí na BSA vyšší podíl pacientů léčených lumasiranem než pacientů dostávajících placebo, jak dokládá tabulka 3.

Tabulka 3: ILLUMINATE-A: Výsledky sekundárních cílových parametrů za 6měsíční období dvojité zaslepené léčby kontrolované placebem

Cílové parametry	Lumasiran (n = 26)	Placebo (n = 13)	Rozdíl v léčbě (95% CI)	p-hodnota
Podíl pacientů s hladinami oxalátu vyloučenými močí za 24 hodin v úrovni ULN nebo nižšími než ULN [‡]	0,52 (0,31; 0,72) [§]	0 (0; 0,25) [§]	0,52 (0,23; 0,70) [¶]	0,001 [#]
Podíl pacientů s hladinami oxalátu vyloučenými močí za 24 hodin v úrovni $1,5 \times \text{ULN}$ nebo nižšími než $1,5 \times \text{ULN}$ [‡]	0,84 (0,64; 0,95) [§]	0 (0; 0,25) [§]	0,84 (0,55; 0,94) [¶]	< 0,0001 [#]
Procentní pokles hladiny oxalátu v plazmě oproti stavu přivstupu ^{*b}	39,8 (2,9) [†]	0,3 (4,3) [†]	39,5 (28,9; 50,1)	< 0,0001

Zkratky: ULN = horní hranice normy, SEM = směrodatná chyba průměru

Výsledky vycházejí ze stanovení metodou kapalinové chromatografie s tandemovým hmotnostním spektrometrem (LC-MS/MS).

* Odhad se zakládá na průměru středního procentního poklesu ve 3., 4., 5. a 6. měsíci vypočteného metodou nejmenších čtverců (LS) a pomocí smíšeného modelu opakovaných měření.

† Průměrná hodnota LS (SEM).

‡ ULN = 0,514 mmol/24 h/1,73 m² pro oxalát vyloučený močí za 24 hodin s korekcí na BSA.

§ 95% CI podle Clopperova-Pearsonova exaktního intervalu spolehlivosti.

¶ Vypočteno metodou podle Newcomba na základě Wilsonova skóre.

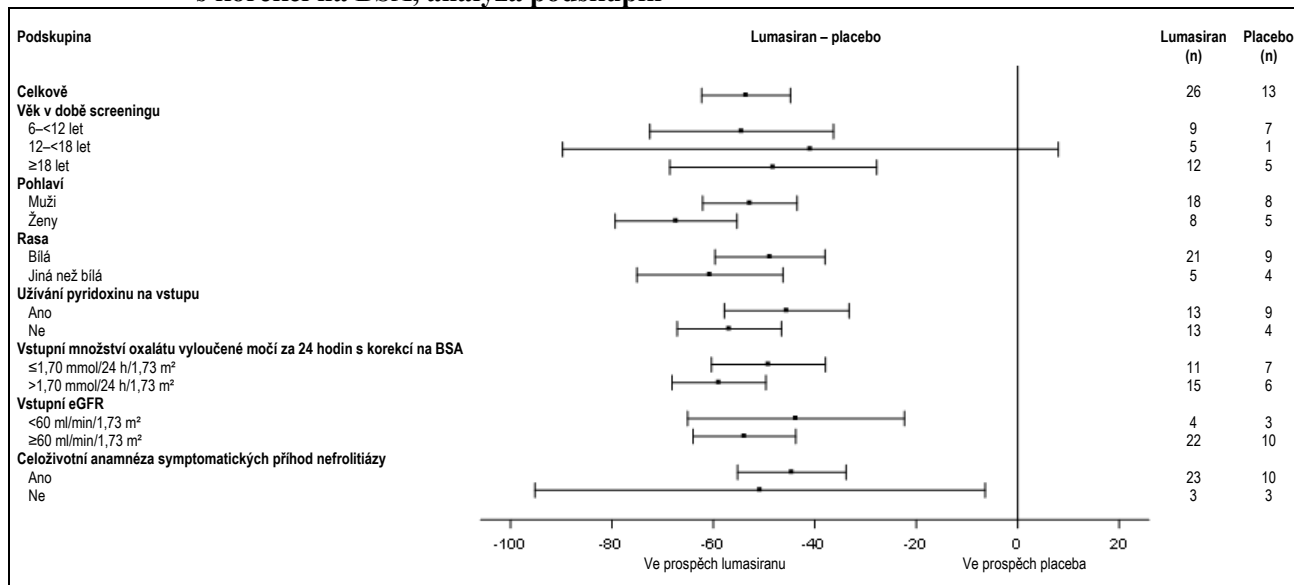
p-hodnota vychází z Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu stratifikovaného podle vstupní hladiny oxalátu vyloučeného močí za 24 hodin s korekcí na BSA ($\leq 1,70$ vs. $> 1,70$ mmol/24 h/1,73 m²).

^b Analyzováno u 23 pacientů léčených lumasiranem a 10 pacientů dostávajících placebo, jejichž vstupní hladiny umožňovaly, aby nastal pokles.

Pokles množství oxalátu vyloučeného močí za 24 hodin s korekcí na BSA oproti stavu přivstupu u pacientů s PH1 léčených lumasiranem ve srovnání s placebem byl podobný ve všech předem

specifikovaných podskupinách, včetně věku, pohlaví, rasy, poruchy funkce ledvin, užívání pyridoxinu (vitaminu B₆) přístupu a anamnézy symptomatických příhod nefrolitiázy (Obr. 2).

Obrázek 2: ILLUMINATE-A: Procentní změna množství oxalátu vyloučeného močí za 24 hodin s korekcí na BSA, analýza podskupin



Snížené hladiny oxalátu pozorované v období dvojité zaslepené pokračující léčby lumasiranem byly zachovány po dobu až 60 měsíců prodloužené fáze klinické studie. Hodnota eGFR, příhody nefrolitiázy (hlášené jako příhody na osoborok) a medulární nefrokalcinóza se posuzovaly po období 6měsíční dvojité zaslepené léčby a prodloužené fáze, celkem až 60 měsíců.

U pacientů, jimž byl podáván lumasiran, zůstávala eGFR stabilní. Průměrná roční míra změny oproti výchozímu stavu během až 60 měsíců léčby lumasiranem byla -0,63 ml/min/1,73 m²/rok.

Výskyt příhod nefrolitiázy na osoborok hlášený u pacientů randomizovaných do skupiny léčené lumasiranem nebo placebem ve studii ILLUMINATE-A je uveden v tabulce 4.

Tabulka 4: ILLUMINATE-A: Výskyt příhod nefrolitiázy na osoborok hlášený ve skupinách s lumasiranem nebo s placebem

Časové období	Lumasiran Výskyt (95% CI)	Placebo Výskyt (95% CI)
12 měsíců před souhlasem	3,19 (2,57; 3,96)	0,54 (0,26; 1,13)
6 měsíční dvojité zaslepené období	1,09 (0,63; 1,88)	0,66 (0,25; 1,76)

Během prodloužené otevřené fáze léčby lumasiranem trvající až 60 měsíců byla četnost výskytu nefrolitiázy 0,49 osoboroku a u 53,8 % pacientů se nevyskytly žádné příhody nefrolitiázy.

Výsledky medulární nefrokalcinózy hodnocené ultrazvukem ledvin od 6. měsíce vůči výchozímu stavu jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: ILLUMINATE-A: Pacienti s medulární nefrokalcinózou v 6. měsíci období dvojité zaslepené léčby kontrolované placebem vůči výchozímu stavu*

Časový bod	Léčba (n)	Zlepšení	Beze změny	Zhoršení
6. měsíc	Lumasiran (n=22)	3	19	0
	Placebo (n=12)	0	11	1

* Byli hodnoceni pacienti s ultrazvukem ledvin ve výchozím stavu a v příslušném časovém bodě.

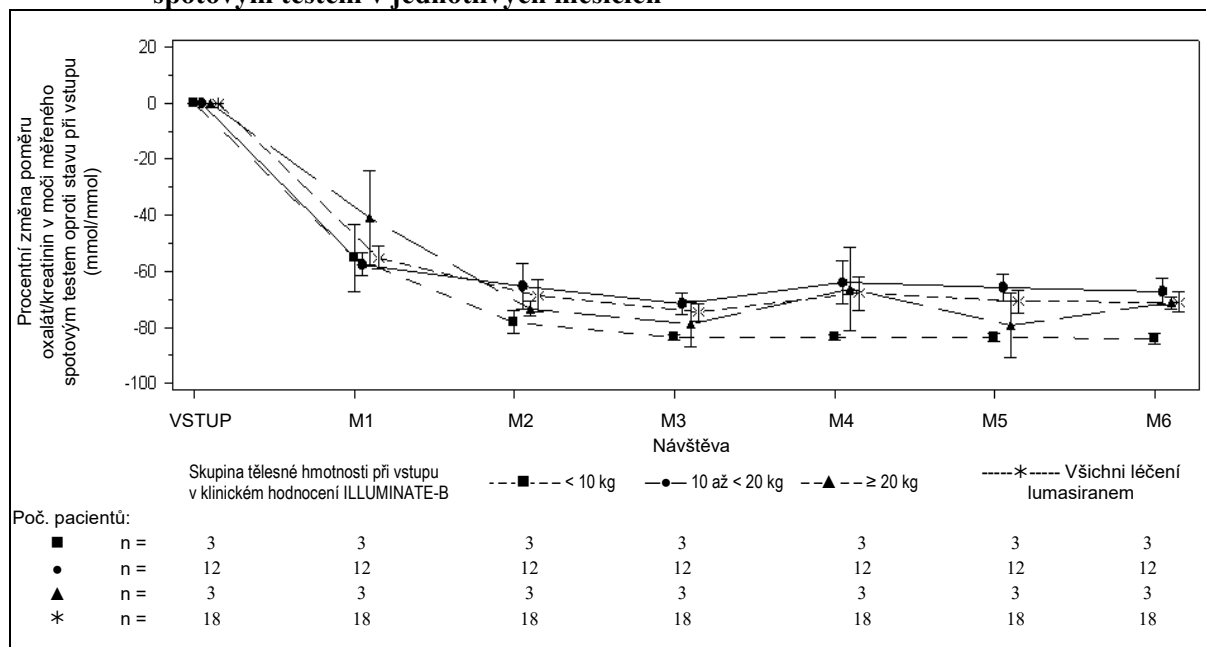
Hodnocení medulární nefrokalcinózy bylo provedeno pouze u části populace ve studii (17/26 pacientů ve skupině s lumasiranem/lumasiranem a 6/13 pacientů ve skupině s placebem/lumasiranem bylo posuzováno na počátku studie a na konci 54měsíčního prodlouženého období). V této subpopulaci byl pozorován obecný trend ke zlepšení v čase.

ILLUMINATE-B

Do probíhající multicentrické jednoramenné klinické studie u pacientů s PH1 (ILLUMINATE-B) bylo zařazeno celkem 18 pacientů, kteří se v této studii léčili lumasiranem. Do klinické studie byli zařazeni pacienti ve věku méně než 6 let s eGFR > 45 ml/min/1,73 m² u pacientů ve věku 12 a více měsíců a s normální hladinou kreatininu v séru u pacientů ve věku méně než 12 měsíců. V 6měsíční primární analýze, jež se uskutečnila po první dávce, 3 pacienti v době podání první dávky měli tělesnou hmotnost méně než 10 kg, 12 pacientů mělo tělesnou hmotnost 10 kg až méně než 20 kg a 3 pacienti měli tělesnou hmotnost 20 a více kg. Medián věku pacientů byl v době podání první dávky 51,4 měsíce (rozmezí 4 až 74 měsíců); 55,6 % pacientů bylo ženského pohlaví a 88,9 % pacientů bylo bílé rasy. Medián hodnoty poměru oxalát/kreatinin v moči měřeného spotovým testem přístupu činil 0,47 mmol/mmol. Po 6měsíčním období primární analýzy pacienti vstoupili do rozšířeného období, ve kterém byl lumasiran podáván po dobu až 60 měsíců. Celková expozice lumasiranu byla 83,2 pacientoroků.

V 6. měsíci dosáhli pacienti léčení lumasiranem poklesu poměru oxalát/kreatinin v moči měřeného spotovým testem, tedy primárního cílového parametru, o 72 % oproti stavu přístupu (95% CI: 66,4; 77,5) (zprůměrováno za 3.–6. měsíc). Lumasiran se pojil s rychlým a setrvalým poklesem poměru oxalát/kreatinin v moči měřeného spotovým testem (obr. 3), přičemž tento pokles byl ve všech skupinách tělesné hmotnosti podobný. Procentní pokles ve vylučování oxalátu močí byl zachován při pokračující léčbě lumasiranem až do 60. měsíce, přičemž průměrný (SEM) procentní pokles poměru oxalát/kreatinin v moči oproti výchozímu stavu dle spotového měření byl 74,5 % (4,25) a tento účinek léčby odpovídal údajům z klinické studie ILLUMINATE-A.

Obrázek 3: ILLUMINATE-B: Procentní změna poměru oxalát/kreatinin v moči měřeného spotovým testem v jednotlivých měsících



V 6. měsíci dosáhlo devět z 18 pacientů téměř normalizovaného poměru oxalát/kreatinin v moči měřeného spotovým testem ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), včetně 1 pacienta, jehož poměr se plně normalizoval ($\leq \text{ULN}$). Ve 12. měsíci deset z 18 pacientů dosáhlo téměř normalizovaného poměru oxalát/kreatinin v moči, měřeného spotovým testem ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), včetně 2 pacientů, jejichž poměr se plně normalizoval ($\leq \text{ULN}$).

Kromě toho bylo oproti stavu na vstupu do 6. měsíce (průměr za 3.–6. měsíc) pozorováno snížení průměrné hladiny oxalátu v plazmě o 32,1 % (95% CI: 23,9; 39,5). Snížené hladiny oxalátu v plazmě pozorované v období primární analýzy zůstaly zachovány při pokračující léčbě lumasiranem až do 60. měsíce, s průměrným snížením o 24,8 % (95% CI: 15,7; 59,5) v 60. měsíci.

eGFR zůstala s pokračujícím dávkováním stabilní u všech pacientů. Průměrná roční míra změny eGFR oproti výchozímu stavu během léčby lumasiranem trvající až 60 měsíců byla 0,26 ml/min/1,73 m²/rok.

Výskyt příhod nefrolitiázy na osoborok hlášený ve 12měsíčním období před udělením souhlasu byl 0,24 (95% CI: 0,09; 0,63) a během 6měsíčního období primární analýzy 0,24 (95% CI: 0,06; 0,96). Celková míra výskytu příhod nefrolitiázy na člověkorok v 60. měsíci studie byla 0,11 (95% CI: 0,06; 0,21) a u 77,8 % pacientů se během studie nevyskytly žádné příhody nefrolitiázy.

V průběhu hodnocení medulární nefrokalcinózy byl prokázán trend ke zlepšení během období 60 měsíců. Ve skupině 18 pacientů, kteří byli léčeni po dobu 60 měsíců, byla u 14 pacientů přítomna medulární nefrokalcinóza ve výchozím stavu. U 12 z těchto 14 pacientů bylo zaznamenáno zlepšení, přičemž u 10 z nich došlo až k vymizení nefrokalcinózy (definované jako stupeň 0 bilaterálně), u 1 se stav nezměnil a 1 nebyl zařazen (u jedné ledviny došlo ke zlepšení, zatímco u druhé došlo ke zhoršení). U všech 4 pacientů, u kterých nebyla nefrokalcinóza přítomna ve výchozím stavu, nebyla v 60. měsíci pozorována žádná změna.

ILLUMINATE-C

Celkem 21 pacientů bylo zařazeno a léčeno lumasiranem v probíhající, jednoramenné, multicentrické studii hodnotící pacienty s PH1 a pokročilým onemocněním ledvin (eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² u pacientů ve věku 12 měsíců a starších a zvýšený kreatinin v séru u pacientů mladších 12 měsíců), včetně pacientů na hemodialýze. ILLUMINATE-C zahrnuje 2 kohorty: kohortu A tvoří 6 pacientů, kteří nevyžadovali dialýzu v době zařazení do studie, a kohortu B zahrnuje 15 pacientů, kteří byli na

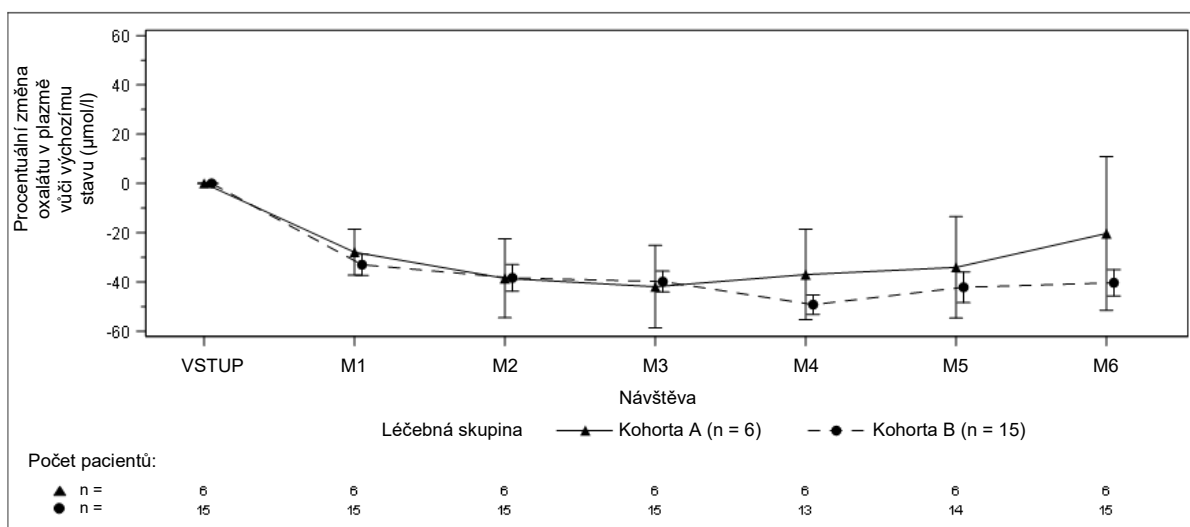
stabilním režimu hemodialýzy. Pacienti dostávali doporučený režim dávkování lumasiranu podle tělesné hmotnosti (viz bod 4.2).

Medián věku pacientů v době první dávky byl 8,9 roku (rozsah 0 až 59 let), 57,1 % byli muži a 76,2 % byli běloši. U pacientů v kohortě A byla střední hladina oxalátu v plazmě 57,94 $\mu\text{mol/l}$. U pacientů v kohortě B byla střední hladina oxalátu v plazmě 103,65 $\mu\text{mol/l}$.

Primárním cílovým parametrem studie byla procentuální změna oxalátu v plazmě od výchozího stavu do 6. měsíce (průměr od 3. měsíce do 6. měsíce) pro kohortu A ($n = 6$) a procentuální změna oxalátu v plazmě před dialýzou od výchozího stavu do 6. měsíce (průměr od 3. měsíce do 6. měsíce) pro kohortu B ($n = 15$).

Během 6měsíčního období primární analýzy vykázali pacienti v obou kohortách snížení oxalátu v plazmě již k 1. měsíci. Procentuální změna od výchozího stavu do 6. měsíce (průměr od 3. měsíce do 6. měsíce) plazmatických hladin oxalátu pro kohortu A byl průměrný rozdíl stanovený metodou nejmenších čtverců -33,3 % (95% CI: -81,82; 15,16) a pro kohortu B byl průměrný rozdíl stanovený metodou nejmenších čtverců -42,4 % (95% CI: -50,71; -34,15)

Obrázek 4: ILLUMINATE-C: Procentuální změna oxalátu v plazmě od výchozího bodu ($\mu\text{mol/l}$) při každé návštěvě během období primární analýzy



Výsledky jsou vyneseny jako průměr ($\pm$ SEM) procentuální změny vůči výchozímu stavu.

Zkratky: M = měsíc; SEM = směrodatná chyba průměru.

Pro kohortu A je výchozí stav definován jako průměr všech vzorků oxalátu v plazmě odebraných před první dávkou lumasiranu; pro kohortu B je výchozí stav definován jako poslední čtyři vzorky oxalátu v plazmě odebrané před první dávkou lumasiranu. V kohortě B se využívají pouze vzorky před dialýzou.

V kohortě A byla průměrná (SD) eGFR 19,85 (9,6) ml/min/1,73 m^2 ve výchozím stavu a 16,43 (9,8) ml/min/1,73 m^2 v 6. měsíci.

Výskyt příhod nefrolitiázy na osoborok hlášený v 12měsíčním období před udělením souhlasu pro kohortu A a během 6měsíčního období primární analýzy byl 3,20 (95% CI: 1,96; 5,22), resp. 1,48 (95% CI: 0,55; 3,92).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Oxlumo u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s hyperoxalurií (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání se lumasiran rychle absorbuje s mediánem doby (rozmezí) do dosažení maximální plazmatické koncentrace (t_{max}) 4 (0,5 až 12) hodiny. U dětí a dospělých s PH1 s tělesnou hmotností ≥ 20 kg dosahovaly vrcholové koncentrace lumasiranu v plazmě (C_{max}) a plocha pod křivkou koncentrace od času nula do poslední měřitelné koncentrace (AUC_{0-last}) po podání doporučené dávky 3 mg lumasiranu na 1 kg tělesné hmotnosti hodnoty 529 (205 až 1 130) ng/ml, resp. 7 400 (2 890 až 10 700) ng·h/ml. U dětí s tělesnou hmotností menší než 20 kg činily hodnoty C_{max} a AUC_{0-last} lumasiranu po podání doporučené dávky 6 mg lumasiranu na 1 kg tělesné hmotnosti 912 (523 až 1 760) ng/ml, resp. 7 960 (5 920 až 13 300) ng·h/ml. Koncentrace lumasiranu byly měřitelné do 24 až 48 hodin po podání dávky.

Distribuce

Ve vzorcích plazmy zdravých dospělých jedinců je vazba lumasiranu v klinicky významných koncentracích na proteiny střední až vysoká (77 až 85 %). U dospělých pacientů s PH1 je populační odhad pro centrální zdánlivý distribuční objem ($V_{d/F}$) lumasiranu 4,9 l. Lumasiran se po subkutánním podání distribuuje primárně do jater.

Biotransformace

Lumasiran je metabolizován endo- a exonukleázami na oligonukleotidy kratších délek. Studie *in vitro* ukazují, že lumasiran nepodléhá metabolismu pomocí enzymů CYP450.

Eliminace

Podle sdružených údajů o zdravých subjektech a pacientech s PH1 ve věku > 6 let se lumasiran z plazmy eliminuje primárně jaterním vychytáváním, přičemž pouhých 7 až 26 % podané dávky se vylučuje močí jako lumarisan. Průměrný (%CV) terminální plazmatický poločas lumasiranu činí 5,2 (47 %) hodin. Populační odhad pro zdánlivou plazmatickou clearance byl u typického dospělého o tělesné hmotnosti 70 kg 26,5 l/h. Průměrná renální clearance lumasiranu byla nevýznamná a u pediatrických a dospělých pacientů s PH1 se pohybovala v rozmezí od 2 do 3,4 l/h.

Linearita/nelinearita

Lumasiran po jednorázových subkutánních dávkách v rozmezí od 0,3 do 6 mg/kg a po opakovaných dávkách 1 a 3 mg/kg jednou za měsíc nebo 3 mg/kg jednou za čtvrtletí vykazoval lineární až mírně nelineární, časově nezávislou farmakokinetiku v plazmě. Opakované podávání jednou měsíčně nebo jednou čtvrtletně nevedlo ke kumulaci lumasiranu v plazmě.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Plazmatické koncentrace lumasiranu neodrážejí rozsah ani trvání farmakodynamického účinku lumasiranu. Rychlé a cílené vychytávání lumasiranu játry vede k rychlému poklesu koncentrací v plazmě. V játrech lumasiran vykazuje dlouhý poločas, což vede k zachování farmakodynamického účinku v průběhu měsíčního nebo čtvrtletního intervalu mezi podáním dávek.

Interakce

In vitro studie naznačují, že lumasiran není substrátem ani inhibitorem enzymů cytochromu P450 (CYP). Předpokládá se, že lumasiran nebude působit jako inhibitor ani induktor enzymů CYP ani modulovat aktivitu lékových transportérů.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let nebyly provedeny žádné studie. Ve farmakokinetice lumasiranu nebyl věk významnou kovariátou.

Pohlaví a rasa

V klinických studiích nebyl pozorován žádný rozdíl v expozici nebo farmakodynamice lumasiranu na základě pohlaví nebo rasy.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné studie (viz bod 4.2). Omezené údaje o farmakokinetice u pacientů s mírně a přechodně zvýšenou hladinou celkového bilirubinu (celkový bilirubin > 1 až $1,5 \times \text{ULN}$) vykazovaly srovnatelnou plazmatickou expozici lumasiranu a podobnou farmakodynamiku jako u pacientů s normální funkcí jater. Publikovaná literatura ukazuje nižší expresi receptorů asialoglykoproteinu v játrech, tj. receptorů zodpovědných za vychytávání lumasiranu, u pacientů s poruchou funkce jater. Neklinická data však naznačují, že to nemusí mít vliv na vychytávání játry nebo na farmakokinetiku při terapeutických dávkách. Klinická relevance těchto dat není známa.

Porucha funkce ledvin

Pacienti s lehkou poruchou funkce ledvin ($\text{eGFR } 60 \text{ až } < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vykazovali srovnatelnou plazmatickou expozici lumasiranu jako pacienti s normální funkcí ledvin ($\text{eGFR } \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{eGFR } 30 \text{ až } < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) byla hodnota C_{max} podobná jako u pacientů s normální funkcí ledvin; podle omezených dat byla hodnota AUC o 25 % vyšší. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{eGFR } 15 \text{ až } < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), pacienty s ESRD ($\text{eGFR } < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), nebo u pacientů na dialýze (viz bod 4.2) bylo v rámci jedné kategorie tělesné hmotnosti pozorováno přechodné 1,8 až 3,6násobné zvýšení C_{max} a 1,6 až 3,1násobné zvýšení $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ (viz bod 5.2). Tato zvýšení byla přechodná, protože koncentrace v plazmě klesly pod hladinu detekce v průběhu 24 až 48 hodin, podobně jako u pacientů bez poruchy funkce ledvin (viz bod 5.2 Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy). Farmakodynamika u pacientů s poruchou funkce ledvin ($\text{eGFR } < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), včetně ESRD ($\text{eGFR } < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), nebo u pacientů na dialýze byla podobná pacientům s normální funkcí ledvin ($\text{eGFR } \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Údaje o dětech mladších 1 roku jsou omezené. U dětí s tělesnou hmotností $< 20 \text{ kg}$ byla hodnota C_{max} lumasiranu 2násobně vyšší vlivem nominálně vyšší dávky 6 mg/kg a rychlejší absorpce. Farmakodynamika lumasiranu byla srovnatelná u pediatrických pacientů (ve věku od 4 měsíců do 17 let) i u dospělých pacientů, a to i přes přechodně zvýšené plazmatické koncentrace u dětí s tělesnou hmotností $< 20 \text{ kg}$, vlivem rychlé a převládající distribuce lumasiranu do jater.

Tělesná hmotnost

Doporučené dávkovací režimy vedly k 2násobně vyšší hladině C_{max} u dětí s tělesnou hmotností $< 20 \text{ kg}$, přičemž AUC byla podobná napříč studovanými tělesnými hmotnostmi ($6,2$ až 110 kg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U potkanů, ale ne u opic, byly pozorovány mikroskopické změny v játrech (např. hepatocelulární vakuolace, mitóza a karyomegalie) doprovázené snížením hladin fibrinogenu v plazmě a dalšími laboratorními změnami. Příčina zjevné specifity pro hlodavce zůstává neobjasněna a její relevance pro člověka není jasná.

Lumasiran nevykázal u potkanů žádné nežádoucí účinky na samčí a samičí fertilitu ani na pre- a postnatální vývoj. V embryonálně-fetálních vývojových studiích na potkanech a králících byly pozorovány skeletální abnormality, ale až při vyšších násobcích dávky vztažené vůči terapeutické expozici pro člověka. Hladiny bez pozorovaného nežádoucího účinku (NOAEL) byly přibližně 20 až 70krát vyšší (na základě měsíčních expozic).

Studie toxicity ke stanovení rozmezí dávek prováděná s novorozenými potkany neprokázala zvýšenou citlivost vyvíjejících se potkanů vůči toxikologickým či farmakologickým účinkům lumasiranu při 2násobné expozici v porovnání s humánními expozicemi (na základě měsíčních expozic).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný (na úpravu pH) (E 524)
Kyselina fosforečná (na úpravu pH) (E 338)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření

Po otevření injekční lahvičky je třeba léčivý přípravek použít okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání léčivého přípravku po prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná injekční lahvička s pryžovou zátkou potaženou fluoropolymerem a hliníkovým odtrhovacím (flip-off) těsnicím uzávěrem. Jedna injekční lahvička obsahuje 0,5 ml injekčního roztoku.

Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek je připraven k použití a je určen pouze k jednorázovému použití.

Pouze k subkutánnímu podání.

Příprava na podání

- Před podáním si musíte připravit pomůcky, které nejsou součástí balení a které jsou potřebné pro aplikaci léku. Mezi ně patří sterilní injekční stříkačka (0,3 ml, 1 ml nebo 3 ml), jehla o rozměru 18 G a jehla o rozměru 25 G až 31 G.
- Požadovaný objem přípravku Oxlumo je třeba vypočítat na základě doporučené dávky založené na tělesné hmotnosti (viz bod 4.2).
- Přípravek Oxlumo z injekční lahvičky je nutno natáhnout pomocí jehly velikosti 18 G. Injekční lahvičku je nutno držet ve svislé nebo mírně nakloněné poloze; zajistěte, aby plochý okraj jehly směřoval dolů.
- Pro objemy do 0,3 ml se doporučuje sterilní 0,3ml injekční stříkačka.
- Léčivý přípravek musí být podáván pomocí sterilní jehly určené k subkutánnímu injekčnímu podání o velikosti 25 G až 31 G a délce 13 mm nebo 16 mm.
- Poznámka: Tento léčivý přípravek se nesmí natahovat do jehly o velikosti 25 G až 31 G.
- Injekční stříkačky, přenosové jehly a injekční jehly použijte pouze jednou.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/20/1496/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. listopadu 2020
Datum posledního prodloužení registrace: 04. srpna 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injekční roztok
lumasiran

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje sodnou sůl lumasiranu v množství ekvivalentním 189 mg lumasiranu.

Jedna injekční lahvička obsahuje 94,5 mg lumasiranu v 0,5 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Hydroxid sodný (E 524)

Kyselina fosforečná (E 338)

Voda pro injekci

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok

94,5 mg/0,5 ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1496/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Oxlumo

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injekční roztok
lumasiran

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Subkutánní podání

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

94,5 mg/0,5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injekční roztok lumasiran

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Oxlumo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Oxlumo podán
3. Jak se přípravek Oxlumo podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Oxlumo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Oxlumo a k čemu se používá

Co je přípravek Oxlumo

Přípravek Oxlumo obsahuje léčivou látku lumasiran.

K čemu se přípravek Oxlumo používá

Oxlumo se používá k léčbě primární hyperoxalurie typu 1 (PH1) u dospělých a dětí všeho věku.

Co je PH1

PH1 je vzácné onemocnění, při němž játra vytvářejí nadbytek látky nazývané oxalát. Ledviny oxalát odstraňují z těla a ten je pak vyloučen močí. U pacientů s PH1 se oxalát v ledvinách může usazovat a tvořit ledvinové kameny a může tak způsobit, že ledvina nepracuje tak, jak by měla. Usazeniny oxalátu mohou rovněž poškozovat další části těla, jako jsou oči, srdce, kůže a kosti. Tento stav se označuje jako oxalóza.

Jak přípravek Oxlumo účinkuje

Lumasiran, léčivá látka přípravku Oxlumo, snižuje množství enzymu glykolát oxidázy, která se tvoří v játrech. Glykolát oxidáza je jedním z enzymů podílejících se na tvorbě oxalátu. Snižování množství tohoto enzymu vede k tomu, že játra produkují méně oxalátu a hladiny oxalátu v moči a krvi se sníží. To může napomoci zmírnit následky tohoto onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Oxlumo podán

Přípravek Oxlumo Vám nesmí být podán:

- jestliže jste silně alergický(á) na lumasiran nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Předtím, než Vám bude tento přípravek podán, se porad'te se svým lékařem.

Lékař u Vás může sledovat známky metabolické acidózy (hromadění kyseliny v těle), pokud máte těžkou poruchu funkce ledvin.

Další léčivé přípravky a přípravek Oxlumo

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek používat. Po zvážení očekávaného přínosu pro vaše zdraví a rizika pro vaše nenarozené dítě lékař rozhodne, zda byste měla užívat Oxlumo.

Kojení

Tento lék může přejít do mateřského mléka a může tak ovlivnit Vaše dítě. Pokud kojíte, porad'te se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Lékař Vám pomůže při rozhodování o tom, zda přestat kojít, nebo ukončit léčbu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že by tento přípravek měl jakýkoliv vliv na schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Oxlumo obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

3. Jak se přípravek Oxlumo podává

Kolik přípravku Oxlumo se podává

Lékař stanoví, kolik léku Vám má být podáno. Dávka bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti. Bude-li se Vaše tělesná hmotnost měnit, lékař Vám podle toho dávku upraví.

První (tzv. nasyčovací) dávky budete dostávat jednou za měsíc v celkovém počtu 3 dávek. Poté, počínaje jeden měsíc po poslední nasyčovací dávce, budete v léčbě pokračovat udržovacími dávkami.

Tělesná hmotnost do 10 kg

- Nasyčovací dávky: 6 mg na 1 kg tělesné hmotnosti; podává se jednou za měsíc v celkovém počtu 3 dávek.
- Udržovací dávky: 3 mg na 1 kg tělesné hmotnosti; podává se jednou za měsíc, počínaje jeden měsíc po poslední nasyčovací dávce.

Tělesná hmotnost od 10 kg do méně než 20 kg

- Nasyčovací dávky: 6 mg na 1 kg tělesné hmotnosti; podává se jednou za měsíc v celkovém počtu 3 dávek.
- Udržovací dávky: 6 mg na 1 kg tělesné hmotnosti; podává se jednou za 3 měsíce, počínaje jeden měsíc po poslední nasyčovací dávce.

Tělesná hmotnost 20 a více kg

- Nasycovací dávky: 3 mg na 1 kg tělesné hmotnosti; podává se jednou za měsíc v celkovém počtu 3 dávek.
- Udržovací dávky: 3 mg na 1 kg tělesné hmotnosti; podává se jednou za 3 měsíce, počínaje jeden měsíc po poslední nasycovací dávce.

Jak se přípravek Oxlumo podává

Tento přípravek Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra.

- Přípravek se podává injekcí pod kůži (subkutánně) do břišní oblasti (do břicha), nebo v některých případech do horní části paže nebo do stehna. Injekci dostanete pokaždé do jiného místa.
- V závislosti na dávce může vzniknout potřeba podat více než jednupodkožní injekci.
- Lékař nebo zdravotní sestra nebudou injekci podávat do míst na kůži, která jsou zjizvená, zarudlá, zanícená nebo oteklá.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Oxlumo, než mělo

V nepravděpodobném případě, kdy by Vám lékař nebo zdravotní sestra podali příliš mnoho léku (předávkování), vyšetří Vás z hlediska nežádoucích účinků.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Oxlumo

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Oxlumo, co nejdříve se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou o tom, kdy máte dostat příští dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Během léčby přípravkem Oxlumo se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- Zarudnutí, bolest, svědění, otok, nepříjemný pocit, změny zbarvení, zbytnění, zatvrdnutí, vyrážka, podlitina nebo olupování kůže v místě injekce (reakce v místě injekce).
- Bolest žaludku nebo žaludeční obtíže (bolest břicha)

Není známo: frekvenci z dostupných údajů nelze určit.

- Typ alergické reakce (přecitlivělost) – s příznaky jako je vyrážka, podráždění hrdla a nadměrné slzení očí.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Oxlumo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek je určen pouze k jednorázovému použití. Lahvičku použijte ihned po jejím otevření.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Lékař nebo zdravotní sestra zlikvidují veškeré přípravky, které se již nebudou používat. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Oxlumo obsahuje

- Léčivou látkou je lumasiran.
- Jedna injekční lahvička obsahuje sodnou sůl lumasiranu, což odpovídá 94,5 mg lumasiranu.
- Dalšími složkami jsou voda pro injekci, hydroxid sodný (E 524) a kyselina fosforečná (E 338) (viz "Oxlumo obsahuje sodík" v bodě 2).

Jak přípravek Oxlumo vypadá a co obsahuje toto balení

Tento přípravek je čirý, bezbarvý až žlutý injekční roztok k podkožnímu podání.

Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku obsahující 0,5 ml roztoku určenou k jednorázovému použití.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití

Pouze k subkutánnímu podání.

- Připravte si pomůcky, které nejsou součástí balení a které jsou potřebné pro aplikaci léku. Mezi ně patří sterilní injekční stříkačka (0,3 ml, 1 ml nebo 3 ml), jehla o rozměru 18 G a jehla o rozměru 25 G až 31 G.
- Vypočítejte požadovaný objem přípravku Oxlumo na základě doporučené dávky založené na tělesné hmotnosti. Pokud je dávka vyšší než 0,5 ml, budete potřebovat více injekčních lahviček. Maximální přijatelný objem jedné injekce, která má být podána, je 1,5 ml. Pokud je potřeba více než 1,5 ml budete muset podat více než jednu subkutánní injekci.
- Pro natažení přípravku Oxlumo z injekční lahvičky do injekční stříkačky použijte jehlu o rozměru 18 G, přidržujte injekční lahvičku ve svislé nebo mírně nakloněné poloze a zajistěte, aby plochý okraj jehly směřoval dolů.
- Injekční stříkačku držte tak, aby jehla směřovala nahoru, a prstem na injekční stříkačku poklepejte, aby případné bubliny vystoupaly nahoru. Jakmile jsou bubliny nahoře, jemně zatlačte na píst a vytlačte je z injekční stříkačky ven. Zkontrolujte, zda je v injekční stříkačce správné množství přípravku.
- Lék podávejte pomocí sterilní jehly určené k subkutánnímu injekčnímu podání o velikosti 25 G až 31 G a délce 13 mm nebo 16 mm. Pro objemy do 0,3 ml se doporučuje sterilní 0,3ml injekční stříkačka.
- Poznámka: Nenatahujte lék do jehly o rozměru 25 G až 31 G. Používáte-li 0,3ml (inzulinové) injekční stříkačky, bubliny z nich nevytlačujte.
- Injekce lze podávat do oblasti břicha, horní části paže nebo stehna. Místa vpichu je třeba střídát. Neaplikujte injekci do zjizvené tkáně nebo oblastí, které jsou zarudlé, zanícené nebo oteklé.
- Poznámka: Při aplikaci subkutánních injekcí do břicha vynechte kruhovou oblast kolem pupku o průměru 2 cm.
- Tamponem napuštěným alkoholem očistěte místo, do kterého plánujete aplikovat injekci a vyčkejte, dokud toto místo zcela neoschne.
- Ujistěte se, že provádíte správnou techniku injekční aplikace. Neaplikujte injekci do žíly nebo svalu.
- Vpíchněte jehlu pod pravým úhlem (90 stupňů), aby byla injekce aplikována těsně pod kůži. U pacientů s malou vrstvou podkožní tkáně je třeba jehlu zavést pod úhlem 45 stupňů.
- Při propíchování kůže netlačte na píst. Jakmile je jehla zasunuta pod kůži, uvolněte sevřenou kůži a pomalu a rovnoměrně aplikujte dávku. Po podání léku napočítejte alespoň do 5 sekund a až poté vytáhněte jehlu z kůže. Podle potřeby lehce přitlačte gázu nebo bavlněný tampon na místo vpichu. Nenasazujte kryt jehly nazpět.
- Poznámka: Po zavedení jehly neaspirujte, abyste předešli poškození tkáně, tvorbě hematomu a pohmoždění.

- Pokud je pro jednu dávku přípravku Oxlumo potřeba více než jedna injekce, místa vpichu se musí nacházet nejméně 2 cm od sebe.
- Injekční lahvičku použijte pouze jednou. Po injekčním podání dávky zlikvidujte jakýkoli nepoužitý lék přítomný v injekční lahvičce podle místních předpisů.
- Injekční stříkačky, přenosové jehly a injekční jehly použijte pouze jednou. Veškeré použité injekční stříkačky a jehly zlikvidujte v souladu s místními předpisy.