

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml šķīdums injekcijām.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma satur lumasirāna nātrija sāli (*lumasiran sodium*), kas atbilst 189 mg lumasirāna.

Katrs flakons satur 94,5 mg lumasirāna 0,5 ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, bezkrāsains līdz dzeltenas krāsas šķīdums (pH aptuveni 7, osmolalitāte no 210 līdz 390 mOsm/kg).

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeutiskās indikācijas

Oxlumo ir paredzēts lietošanai 1. tipa primāras hiperoksalūrijas (PH1) ārstēšanai visām vecuma grupām.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk un jāuzrauga hiperoksalūrijas ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

#### Devas

Oxlumo ievada subkutānas injekcijas veidā. Oxlumo ieteicamā deva sastāv no piesātinošajām devām, ko ievada vienu reizi mēnesī 3 mēnešus, pēc kurām tiek lietotas balstdevas, kā norādīts 1. tabulā. Devu aprēķina pēc ķermeņa masas.

Pacienta deva (mg) un tilpums (ml) jāaprēķina šādi:

pacienta ķermeņa masa (kg) × deva (mg/kg) = kopējais ievadāmais zāļu daudzums (mg).

Izdalot kopējo daudzumu (mg) ar koncentrāciju (189 mg/ml), tiek iegūts kopējais injicējamais zāļu tilpums (ml).

### 1. tabula. Oxlumo dozēšanas režīms atbilstoši ķermeņa masai

Ķermeņa masa	Piesātinošā deva	Balstdeva (balstdevas lietošana jāuzsāk vienu mēnesi pēc pēdējās piesātinošās devas lietošanas)
Mazāk nekā 10 kg	6 mg/kg vienu reizi mēnesī 3 mēnešus	3 mg/kg vienu reizi mēnesī
No 10 kg līdz mazāk nekā 20 kg	6 mg/kg vienu reizi mēnesī 3 mēnešus	6 mg/kg vienu reizi ik pēc 3 mēnešiem (reizi ceturksnī)
20 kg un vairāk	3 mg/kg vienu reizi mēnesī 3 mēnešus	3 mg/kg vienu reizi ik pēc 3 mēnešiem (reizi ceturksnī)

#### *Izlaista deva*

Ja devas lietošana aizkavējas vai tiek izlaista, zāles jālieto pēc iespējas ātrāk. Nozīmētās ikmēneša vai ik ceturkšņa devas lietošana jāatsāk, rēķinot no pēdējās lietotās devas.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki pacienti*

Pacientiem, kuru vecums ir  $\geq 65$  gadi, deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Oxlumo nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar īslaicīgu kopējā bilirubīna koncentrācijas pieaugumu (kopējais bilirubīns no  $> 1,0$  līdz  $1,5 \times$  normas augšējā robeža (NAR)) deva nav jāpielāgo. Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGFĀ) no 60 līdz  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ no 30 līdz  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Klīniskie dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ no 15 līdz  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vai terminālu nieru slimību (aGFĀ  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vai pacientiem, kam tiek veikta dialīze, ir ierobežoti. Ārstējot pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai terminālu nieru slimību, drošums ir jāuzrauga (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

##### *Pediātriskā populācija*

Dati par pacientiem, kas nav sasnieguši 1 gada vecumu, ir ierobežoti. Ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### Lietošanas veids

Tikai subkutānai lietošanai.

Šīs zāles tiek piegādātas kā lietošanai gatavs šķīdums vienreizējas lietošanas flakonā.

- Nepieciešamais Oxlumo tilpums jāaprēķina, pamatojoties uz ieteicamo devu, kas noteikta pēc ķermeņa masas, kā norādīts 1. tabulā.
- Ja deva ir lielāka par 0,5 ml (94,5 mg), ir nepieciešams vairāk nekā viens flakons.
- Maksimālais pieļaujamais vienas injekcijas tilpums ir 1,5 ml. Devas, kuru tilpums pārsniedz 1,5 ml, ir jāievada vairāku injekciju veidā (kopējā deva vienādi jāsadala starp šļircēm, lai visām injekcijām būtu aptuveni vienāds tilpums), tādējādi mazinot iespējamo diskomfortu injekcijas vietā injekcijas tilpuma dēļ.
- Jāizvairās no zāļu izspiešanas uz adatas gala pirms adatas subkutānas ievadīšanas.
- Šīs zāles ir jāinjicē subkutāni vēderā, augšdelmos vai augšstilbos.
- Ievadot nākamās injekcijas vai devas, ieteicams mainīt injekcijas vietu.
- Šīs zāles nedrīkst ievadīt rētaudos vai vietās, kas ir apsārtušas, iekaisušas vai pietūkušas.

Oxlumo drīkst ievadīt veselības aprūpes speciālists. Ieteikumus par zālēm pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

#### **4.3. Kontrindikācijas**

Izteikta paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

##### Smagi nieru darbības traucējumi vai termināla nieru slimība

Ārstēšana ar lumasirānu palielina glikolāta līmeni plazmā, un tas palielina metaboliskās acidozes rašanās vai pasliktināšanās risku pacientiem, kam ir smagi nieru darbības traucējumi vai termināla nieru slimība. Jāuzrauga, vai šādiem pacientiem neparādās metaboliskās acidozes pazīmes un simptomi.

##### Vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem iespējama samazināta zāļu iedarbība. Tāpēc šiem pacientiem iedarbība ir jāuzrauga (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### Palīgviela (nātrija saturs)

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā mililitrā, – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Klīniski zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### Vienlaicīga lietošana ar piridoksīnu

Piridoksīna vienlaicīga lietošana nozīmīgi neietekmēja lumasirāna farmakodinamiku vai farmakokinētiku.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dati par lumasirāna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Var apsvērt šo zāļu lietošanu grūtniecības laikā, ņemot vērā paredzamo ieguvumu sievietes veselībai un iespējamus riskus auglim.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai lumasirāns izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt krūts barošanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Oxlumo, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

##### Fertilitāte

Dati par lumasirāna ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem ietekme uz tēviņu vai mātišu fertilitāti nav konstatēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Oxlumo neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Ziņojumos visbiežāk minētā nevēlamā blakusparādība bija reakcija injekcijas vietā (32%).

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ar lumasirānu saistītās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos, ir norādītas turpmākajā tabulā. Nevēlamās blakusparādības ir kodētas atbilstoši *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijas (OSK) ieteicamajiem terminiem (*preferred term, PT*) un sakārtotas pēc sastopamības biežuma. Nevēlamo blakusparādību biežums ir izteikts šādās kategorijās: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ).

##### 2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā <sup>a</sup>	Ļoti bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcija injekcijas vietā <sup>b</sup>	Ļoti bieži

<sup>a</sup> Ietver sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, sāpes vēdera lejasdaļā, diskomforta sajūtu vēderā un vēdera jutīgumu.

<sup>b</sup> Ietver reakciju injekcijas vietā, eritēmu injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, niezi injekcijas vietā, tūsku injekcijas vietā, diskomforta sajūtu injekcijas vietā, ādas krāsas izmaiņas injekcijas vietā, veidojumu injekcijas vietā, sacietējumu injekcijas vietā, izsitumus injekcijas vietā, zilumu injekcijas vietā, hematomu injekcijas vietā un ādas lobīšanos injekcijas vietā.

##### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

###### *Reakcijas injekcijas vietā*

Placebo kontrolētos un atklātos klīniskajos pētījumos par reakcijām injekcijas vietā ziņots 26 no 81 pacienta (32,1%), un tās radās 10% no visām injekcijām. Visbiežāk ziņotie simptomi bija eritēma, sāpes, nieze un tūska. Vairākums reakciju injekcijas vietā parādījās ievadīšanas dienā, savukārt 7 pacientiem reakcijas injekcijas vietā radās 5 dienas pēc ievadīšanas vai vēlāk (radās 1,6% no visām injekcijām). Reakcijas injekcijas vietā parasti bija vieglas, izzuda divu dienu laikā, un to dēļ nebija nepieciešama īslaicīga vai pilnīga ārstēšanas pārtraukšana.

###### *Sāpes vēderā*

Placebo kontrolētajā pētījumā par sāpēm vēderā ziņots 1 no 13 (7,7%) placebo saņēmēšajiem pacientiem un 4 no 26 (15,4%) ar lumasirānu ārstētajiem pacientiem. Placebo kontrolētajos un atklātajos klīniskajos pētījumos 17 no 81 pacienta (21,0%) ziņots par sāpēm vēderā, tostarp sāpēm vēdera augšdaļā un lejasdaļā, diskomforta sajūtu vēderā vai vēdera jutīgumu. Vairums blakusparādību bija vieglas, īslaicīgas un izzuda bez ārstēšanas. Nevienas blakusparādības dēļ nebija nepieciešama pilnīga ārstēšanas pārtraukšana.

###### *Imūngenitāte*

No 100 pacientiem ar PH1 un veselīgiem brīvprātīgajiem, kas saņēma Oxlumo, 6 cilvēkiem (6,0%) bija pozitīvs antivielu pret zālēm (*anti-drug-antibodies, ADA*) testa rezultāts. *ADA* titri bija zemi un parasti īslaicīgi nosakāmi, un neietekmēja zāļu efektivitāti, drošumu, farmakokinētisko vai farmakodinamisko profilu.

## Pediatriskā populācija

Lumasirāna drošuma profils pediatrikajiem pacientiem (vecumā no 4 mēnešiem līdz 17 gadiem) un pieaugušajiem pacientiem ar PH1 bija līdzīgs.

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams atbilstoši medicīniskajām indikācijām uzraudzīt, vai pacientam neparādās jebkādi nevēlamu blakusparādību simptomi, un sākt atbilstošu simptomātisku ārstēšanu.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: [vēl nav piešķirta](#), ATK kods: [vēl nav piešķirts](#).

### Darbības mehānisms

Lumasirāns ir divpavedienu maza interferējoša ribonukleīnskābe (siRNS), kas samazina glikolāta oksidāzes (GO) enzīma līmeni, RNS interferences procesā ietekmējot hidroksiskābes oksidāzes 1 (*HAOI*) gēna matricas ribonukleīnskābi (mRNS) hepatocītos. Pazemināts GO enzīma līmenis samazina pieejamā glioksilāta — oksalātu ražošanai nepieciešamā substrāta — daudzumu. Līdz ar to samazinās oksalātu koncentrācija urīnā un plazmā, kas ir slimības simptomu pamatcēlonis pacientiem ar PH1. Tā kā GO enzīms darbojas „augšpus” nepietiekamā alanīna: glioksilāta aminotransferāzes (AGT) enzīma, kas izraisa PH1, lumasirāna darbības mehānisms ir neatkarīgs no *AGXT* gēna pamatmutācijas.

### Klīniskā efektivitāte

Lumasirāna efektivitāte tika pētīta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar PH1 (ILLUMINATE-A) un vienas grupas klīniskajā pētījumā par 6 gadiem jaunākiem pacientiem ar PH1 (ILLUMINATE-B).

### *ILLUMINATE-A*

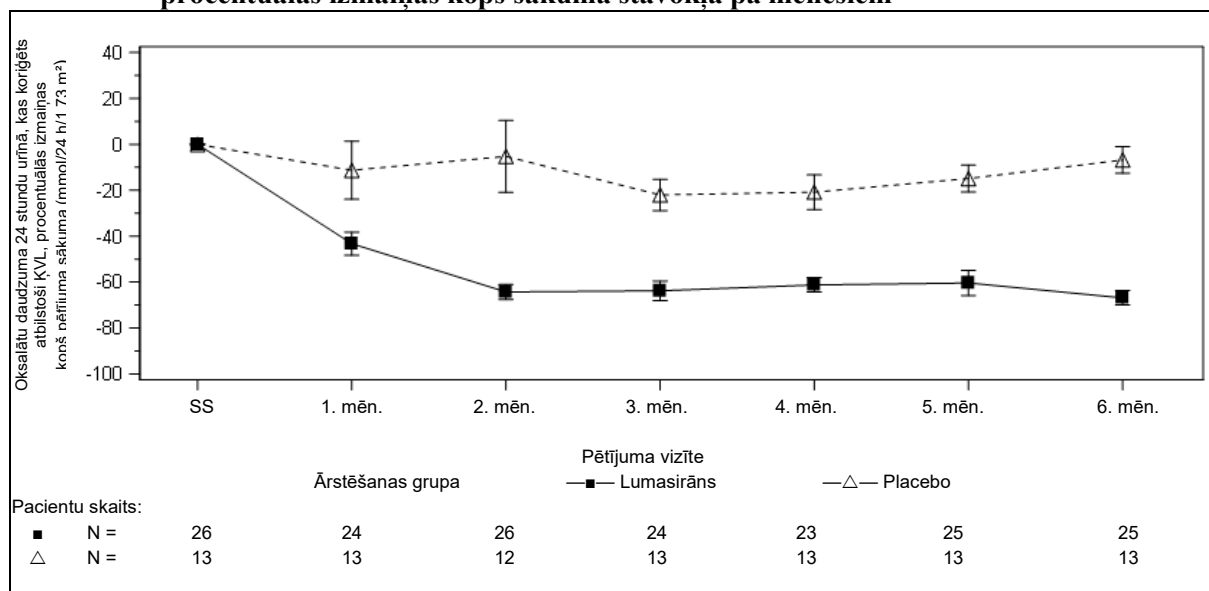
Kopumā tika randomizēti 39 pacienti ar PH1 attiecībā 2:1, lai subkutāni saņemtu lumasirāna vai placebo devas 6 mēnešu ilgajā dubultmaskētajā, ar placebo kontrolētajā posmā. Tika iekļauti 6 gadus veci un vecāki pacienti, kuru aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGFĀ) bija  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, un viņi saņēma 3 piesātinošās lumasirāna devas 3 mg/kg vai placebo, ko ievadīja vienu reizi mēnesī, un pēc tam — balstdevas 3 mg/kg lumasirāna vai placebo reizi ceturksnī (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pēc 6 mēnešus ilgā dubultmaskētā ārstēšanas posma pacienti, tostarp tie, kas sākumā bija iekļauti placebo grupā, iesaistījās pētījuma pagarinājuma posmā, kurā saņēma lumasirānu.

6 mēnešus ilgajā dubultmaskētajā, ar placebo kontrolētajā posmā 26 pacienti saņēma lumasirānu un 13 pacienti saņēma placebo. Pacientu mediānais vecums pirmās devas saņemšanas laikā bija 14,9 gadi (diapazons no 6,1 līdz 61,0 gada), 66,7% pacientu bija vīriešu dzimuma, un 76,9% bija baltās rases pārstāvji. Mediānais oksalātu daudzums 24 stundu urīnā, kas koriģēts atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam (KVL), sākuma stāvoklī bija 1,72 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>, mediānā oksalātu;kreatinīna attiecība urīnā sākuma stāvoklī bija 0,21 mmol/mmol, un mediānais oksalātu līmenis plazmā sākuma stāvoklī bija 13,1 μmol/l. Kopumā 33,3% pacientu bija normāla nieru darbība (aGFĀ  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>),

48,7% pacientu bija viegli nieru darbības traucējumi (aGFĀ no 60 līdz < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) un 18% pacientu bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi (aGFĀ no 30 līdz < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Pētījuma sākumā 84,6% pacientu no pētījumā iekļautajiem pacientiem ziņoja par simptomātiskiem nierakmeņiem anamnēzē un 53,8% pacientu ziņoja par nefrokalcinozi anamnēzē. Sākuma stāvoklī ārstēšanas grupas bija līdzsvarotas attiecībā uz vecumu, oksalātu līmeni urīnā un aGFĀ.

Primārais mērķa kritērijs bija oksalātu daudzuma 24 stundu urīnā, kas koriģēts atbilstoši ĶVL, procentuālais samazinājums salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, aprēķinot vidējo vērtību laika periodā no 3. līdz 6. mēnesim. Lumasirāna lietošana bija saistīta ar oksalātu daudzuma 24 stundu urīnā, kas koriģēts atbilstoši ĶVL, statistiski ticamu samazinājumu par 65,4%, salīdzinot ar 11,8% placebo grupā, proti, starpība bija 53,5% (95% TI: 44,8; 62,3; p < 0,0001). Atbilstoši primārajam mērķa kritērijam lumasirāna grupā 6. mēnesī konstatēja oksalātu;kreatinīna attiecības urīnā samazinājumu par 60,5%, salīdzinot ar 8,5% pieaugumu placebo grupā. Turklāt ar lumasirānu ārstētajiem pacientiem bija straujš un ilgstošs oksalātu daudzuma 24 stundu urīnā, kas koriģēts atbilstoši ĶVL, samazinājums, kā parādīts 1. attēlā.

**1. attēls. ILLUMINATE-A: oksalātu daudzuma 24 stundu urīnā, kas koriģēts atbilstoši ĶVL, procentuālās izmaiņas kopš sākuma stāvokļa pa mēnešiem**



Saīsinājumi: SS = sākuma stāvoklis; ĶVL = ķermeņa virsmas laukums; mēn. = mēnesis; SEM = vidējā rādītāja standartklūda (*standard error of mean*).

Rezultāti ir atspoguļoti kā procentuālo izmaiņu vidējais rādītājs ( $\pm$  SEM) salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

Pēc 6. mēnešiem lielākā daļa ar lumasirānu ārstēto pacientu sasniedza normālu vai gandrīz normālu oksalātu daudzumu 24 stundu urīnā, kas koriģēts atbilstoši ĶVL ( $\leq 1,5 \times \text{NAR}$ ), salīdzinot ar placebo saņēmušajiem pacientiem, kā parādīts 3. tabulā.

**3. tabula. ILLUMINATE-A: sekundāro mērķa kritēriju rezultāti 6 mēnešus ilgajā dubultmaskētajā, ar placebo kontrolētajā posmā**

Mērķa kritēriji	Lumasirāns (N = 26)	Placebo (N = 13)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI)	p vērtība
Pacientu daļa, kam oksalātu daudzums 24 stundu urīnā atbilst NAR vai ir mazāks par to <sup>‡</sup>	0,5 (0,3; 0,7) <sup>§</sup>	0 (0; 0,2) <sup>§</sup>	0,5 (0,2; 0,7) <sup>¶</sup>	0,001 <sup>#</sup>

Mērķa kritēriji	Lumasirāns (N = 26)	Placebo (N = 13)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI)	p vērtība
Pacientu daļa, kam oksalātu daudzums 24 stundu urīnā atbilst $1,5 \times \text{NAR}$ vai ir mazāks par to <sup>‡</sup>	0,8 (0,6; 1,0) <sup>§</sup>	0 (0; 0,2) <sup>§</sup>	0,8 (0,5; 0,9) <sup>¶</sup>	< 0,0001 <sup>#</sup>
Oksalātu līmeņa plazmā procentuālais samazinājums kopš sākuma stāvokļa* <sup>p</sup>	39,8 (2,9) <sup>†</sup>	0,3 (4,3) <sup>†</sup>	39,5 (28,9; 50,1)	< 0,0001

Saīsinājumi: NAR = normas augšējā robeža; SEM = vidējā rādītāja standartklūda.

Rezultātu aprēķināšanai par pamatu izmantota šķidrums hromatogrāfijas–tandēma masspektrometrijas (*liquid chromatography tandem mass spectrometry, LC-MS/MS*) analīze.

\* Aprēķinu pamatā ir procentuālā samazinājuma mazāko kvadrātu vidējās vērtības vidējais rādītājs 3., 4., 5. un 6. mēnesī, izmantojot jauktu modeli atkārtotajiem mērījumiem.

† Mazāko kvadrātu vidējā vērtība (SEM).

‡ Oksalātu daudzuma 24 stundu urīnā, kas koriģēts atbilstoši  $\text{KVL}$ ,  $\text{NAR} = 0,514 \text{ mmol}/24 \text{ h}/1,73 \text{ m}^2$

§ 95% TI aprēķināšanai par pamatu izmantots Klopera–Pīrsona (*Clopper Pearson*) precīzais ticamības intervāls.

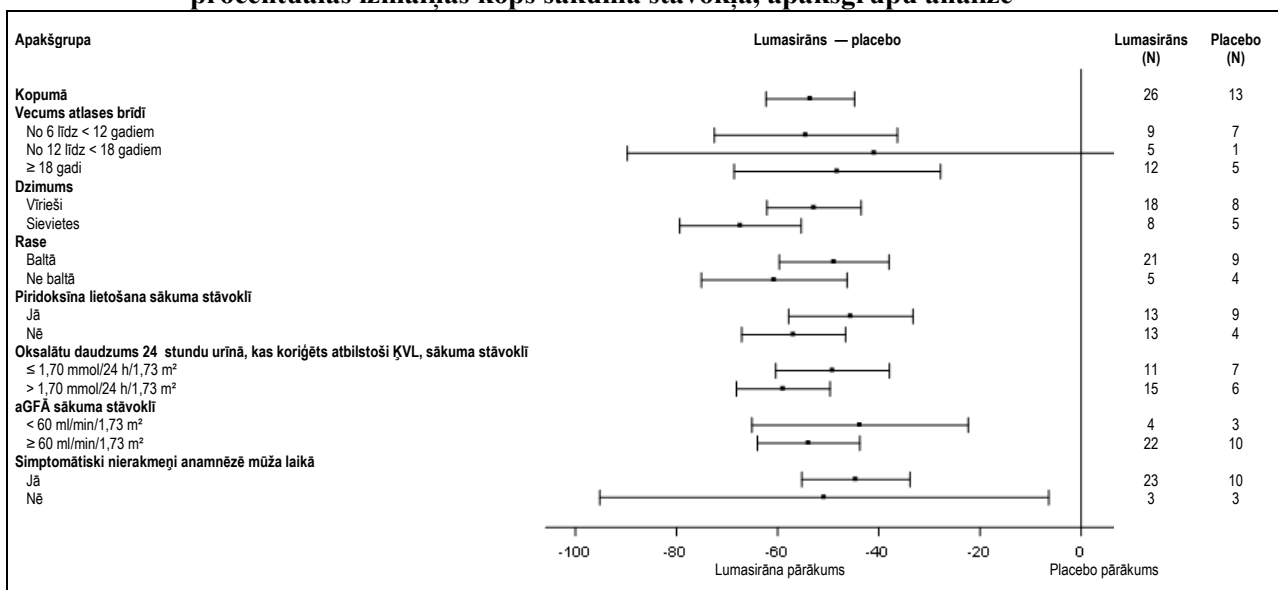
¶ Aprēķināts, izmantojot Ņūkomba (*Newcombe*) metodi, kuras pamatā ir Vilsona rādītāju (*Wilson Score*) metode.

# p vērtības aprēķināšanai par pamatu ir izmantots Kokreina–Menteļa–Henšela (*Cochran–Mantel–Haenszel*) tests, stratificēts pēc sākuma stāvokļa oksalātu daudzuma 24 stundu urīnā, kas koriģēts atbilstoši  $\text{KVL}$  ( $\leq 1,70$  salīdzinājumā ar  $> 1,70 \text{ mmol}/24 \text{ h}/1,73 \text{ m}^2$ ).

<sup>p</sup> Analizēts 23 pacientiem lumasirāna grupā un 10 pacientiem placebo grupā, kuriem līmenis sākuma stāvoklī bija tāds, ka bija iespējams samazinājums.

Oksalātu daudzuma 24 stundu urīnā, kas koriģēts atbilstoši  $\text{KVL}$ , samazinājums kopš sākuma stāvokļa pacientiem ar PH1, kas saņēma lumasirānu salīdzinājumā ar placebo, bija līdzīgs visās iepriekš noteiktajās apakšgrupās, tostarp vecuma, dzimuma, rases, nieru darbības traucējumu, pīridoksīna ( $\text{B}_6$  vitamīna) lietošanas sākuma stāvoklī un simptomātiskas nierakmeņu anamnēzes apakšgrupās (2. attēls).

## 2. attēls. ILLUMINATE-A: oksalātu daudzuma 24 stundu urīnā, kas koriģēts atbilstoši $\text{KVL}$ , procentuālās izmaiņas kopš sākuma stāvokļa, apakšgrupu analīze



Dubultmaskētajā posmā novērotais oksalātu līmeņa samazinājums saglabājās visus 12 mēnešus pētījuma pagarinājuma posmā.



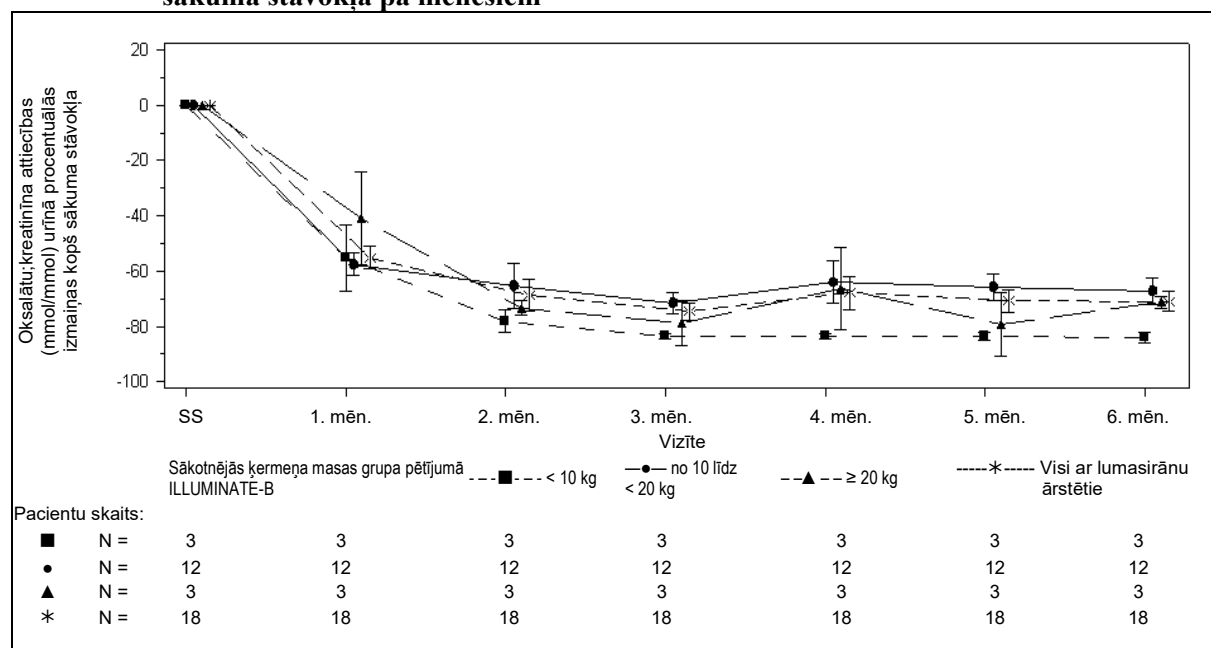
aGFĀ un nierakmeņu gadījumus (ziņoti kā gadījumi uz 100 persondienām) novērtēja dubultmaskētajā un pagarinājuma posmā, kopumā — 12 mēnešus. aGFĀ saglabājās stabils pacienti, kas lietoja lumasirānu. Lumasirāna grupā 12 mēnešus pirms piekrišanas parakstīšanas tika ziņots par 0,87 (95% TI: 0,70; 1,08) nierakmeņu gadījumiem. Dubultmaskētajā posmā un pagarinājuma posma pirmajos 6 mēnešos tika konstatēti attiecīgi 0,30 (95% TI: 0,17; 0,51) un 0,23 (95% TI: 0,13; 0,43) gadījumi. Placebo grupā 12 mēnešus pirms piekrišanas parakstīšanas tika ziņots par 0,15 (95% TI: 0,07; 0,31) nierakmeņu gadījumiem, un dubultmaskētajā posmā tika konstatēti 0,18 (95% TI: 0,07; 0,48) gadījumi. Pagarinājuma posma pirmajos 6 lumasirāna lietošanas mēnešos pacientiem, kas iepriekš saņēma placebo, konstatēja 0,05 (95% TI: 0,01; 0,32) gadījumus. Attiecībā uz nefrokalcinozi ir pieejami dati par 6 mēnešus ilgo dubultmaskēto posmu. No 34 pacientiem, kam sākuma stāvoklī un 6. mēnesī veica nieru ultrasonogrāfisko izmeklēšanu, 3 no 22 pacientiem lumasirāna grupā tika konstatēta nefrokalcinozes samazināšanās un 1 no 12 pacientiem placebo grupā nefrokalcinoze pasliktinājās. Pārējiem pacientiem lumasirāna (n = 19) vai placebo (n = 11) grupā nefrokalcinoze nemainījās.

### ILLUMINATE-B

Pašlaik notiekošā daudzcentru, vienas grupas pētījumā pacientiem ar PH1 (ILLUMINATE-B) kopumā tika iekļauti un lumasirānu saņēma 18 pacienti. Pētījumā tika iekļauti par 6 gadiem jaunāki pacienti: 12 mēnešus veci un vecāki pacienti ar aGFĀ > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> un par 12 mēnešiem jaunāki pacienti ar normālu kreatinīna līmeni serumā. Atbilstoši 6 mēnešu primārajai analīzei, pirmās devas lietošanas laikā 3 pacientu ķermeņa masa bija mazāka nekā 10 kg, 12 pacientu ķermeņa masa bija diapazonā no 10 kg līdz mazāk nekā 20 kg, un 3 pacientu ķermeņa masa bija 20 kg un lielāka. Mediānais pacientu vecums pirmās devas lietošanas laikā bija 51,4 mēneši (diapazons no 4,0 līdz 74,0 mēnešiem), 55,6% pacientu bija sievietes dzimuma un 88,9% — baltās rases pārstāvji. Mediānā oksalātu:kreatinīna attiecība urīnā sākuma stāvoklī bija 0,47 mmol/mmol.

Pēc 6. mēnešiem ar lumasirānu ārstētie pacienti sasniedza primāro mērķa kritēriju — oksalātu:kreatinīna attiecības urīnā samazinājumu par 72,0% (95% TI: 66,4; 77,5) salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (aprēķinot vidējo vērtību laika periodā no 3. līdz 6. mēnesim). Lumasirāna lietošana bija saistīta ar strauju un ilgstošu oksalātu:kreatinīna attiecības urīnā samazinājumu (3. attēls), kas bija līdzīgs visās ķermeņa masas grupās. Oksalātu daudzuma urīnā procentuālais samazinājums atbilda pētījumā ILLUMINATE-A iegūtajiem datiem.

### 3. attēls. ILLUMINATE-B: oksalātu:kreatinīna attiecības urīnā procentuālās izmaiņas kopš sākuma stāvokļa pa mēnešiem



Pēc 6. mēnešiem 9 pacientiem oksalātu:kreatinīna attiecība urīnā gandrīz normalizējās ( $\leq 1,5 \times \text{NAR}$ ), tostarp 1 pacientam tā normalizējās ( $\leq \text{NAR}$ ).

Turklāt laika periodā no sākuma stāvokļa līdz 6. mēnesim (vidējā vērtība laika periodā no 3. līdz 6. mēnesim) novēroja arī oksalātu vidējās koncentrācijas plazmā samazināšanos par 31,7% (95% TI: 23,9; 39,5). Sešus mēnešus ilgajā posmā aGFĀ saglabājās stabils, un tika ziņots par 2 nierakmeņu gadījumiem 2 pacientiem pēc pētījuma sākuma, salīdzinot ar 4 nierakmeņu gadījumiem 3 pacientiem 12 mēnešus ilgajā posmā pirms piekrišanas parakstīšanas. Četrpadsmit no 18 pacientiem sākuma stāvoklī bija nefrokalcinoze. Sestajā mēnesī veiktā nieru ultrasonogrāfijas izmeklējuma dati liecināja par uzlabojumu 8 pacientiem, tostarp 3 pacientiem uzlabojums bija abpusējs. Nevienam no 18 pacientiem netika konstatēta pirmreizēja nefrokalcinoze vai iepriekšējas nefrokalcinozes pasliktināšanās.

### *Pediātriskā populācija*

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Oxlumo vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās hiperoksalūrijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Pēc subkutānas lietošanas lumasirāns ātri uzsūcas, un mediānais (diapazons) laiks līdz maksimālās koncentrācijas plazmā ( $t_{max}$ ) sasniegšanai ir 4,0 (no 0,5 līdz 12,0) stundas. Bērniem un pieaugušajiem ar PH1, kuru ķermeņa masa bija  $\geq 20$  kg, lumasirāna maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) un laukums zem koncentrācijas līknes no laika ass nulles atzīmes līdz pēdējai nosakāmajai koncentrācijai ( $AUC_{0-last}$ ) pēc ieteicamās devas 3 mg/kg lietošanas bija attiecīgi 529 (no 205 līdz 1130) ng/ml un 7400 (no 2890 līdz 10 700) ng·h/ml. Bērniem, kuru ķermeņa masa bija mazāka nekā 20 kg, lumasirāna  $C_{max}$  un  $AUC_{0-last}$  pēc ieteicamās lumasirāna devas 6 mg/kg lietošanas bija 912 (no 523 līdz 1760) un 7960 (no 5920 līdz 13 300). Lumasirāna koncentrācija bija nosakāma līdz 24–48 stundām pēc devas lietošanas.

### Izkliede

Veselu pieaugušo plazmas paraugos lumasirāna saistīšanās ar olbaltumvielām ir vidēji izteikta līdz izteikta (no 77 līdz 85%) klīniski nozīmīgās koncentrācijās. Pieaugušam pacientam ar PH1 lumasirāna šķīstamā izklijes tilpuma centrālajā telpā ( $V_{d/F}$ ) populācijas rādītājs ir 4,9 l. Pēc devas subkutānas ievadīšanas lumasirāns galvenokārt izklijējas aknās.

### Biotransformācija

Endonukleāzes un eksonukleāzes metabolizē lumasirānu par īsākiem oligonukleotīdiem. *In vitro* pētījumi liecina, ka lumasirāna metabolismā nepiedalās CYP450 enzīmi.

### Eliminācija

Lumasirāns no plazmas tiek izvadīts galvenokārt caur aknām, tikai 7–26% no lietotās devas izdalās ar urīnu lumasirāna veidā atbilstoši apkopotajiem datiem par veseliem pieaugušajiem un  $> 6$  gadus veciem pacientiem ar PH1. Lumasirāna vidējais (%CV) terminālais plazmas eliminācijas pusperiods ir 5,2 (47,0%) stundas. Šķīstamā plazmas klīrensa populācijas rādītājs tipiskam pieaugušajam ar ķermeņa masu 70 kg bija 26,5 l/h. Lumasirāna vidējais renālais klīrenss bija niecīgs, tas bija diapazonā no 2,0 līdz 3,4 l/h pediātriskiem un pieaugušiem pacientiem ar PH1.

### Linearitāte/nelinearitāte

Lumasirāna farmakokinētika plazmā pēc vienas subkutānas devas lietošanas diapazonā no 0,3 līdz 6 mg/kg un vairāku 1 un 3 mg/kg devu lietošanas vienu reizi mēnesī vai 3 mg/kg devas lietošanas reizi ceturksnī bija lineāra līdz nedaudz nelineāra un neatkarīga no laika. Lumasirāns neuzkrājās plazmā pēc atkārtotas lietošanas vienu reizi mēnesī vai reizi ceturksnī.

## Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Lumasirāna koncentrācija plazmā neatspoguļo lumasirāna farmakodinamiskās aktivitātes apjomu vai ilgumu. Notiekot straujai un mērķtiecīgai lumasirāna uzkrāšanai aknās, koncentrācijas plazmā strauji samazinās. Lumasirāna eliminācijas pusperiods no aknām ir ilgs, kas nodrošina farmakodinamiskās iedarbības saglabāšanos laika periodā starp ikmēneša vai ik ceturkšņa devas lietošanu.

## Mijiedarbība

*In vitro* pētījumi liecina, ka lumasirāns nav citohroma P450 (CYP) enzīmu substrāts vai inhibitors. Nav paredzams, ka lumasirāns varētu inhibēt vai inducēt CYP enzīmus vai modulēt zāļu transportieru darbību.

## Īpašas pacientu grupas

### *Gados vecāki pacienti*

Pacientiem, kuru vecums ir  $\geq 65$  gadi, pētījumi nav veikti. Vecums nebija nozīmīgs lumasirāna farmakokinētikas mainīgais lielums.

### *Dzimums un rase*

Klīniskajos pētījumos lumasirāna iedarbība plazmā vai farmakodinamika dažādiem dzimumiem vai rasēm neatšķīrās.

### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem pētījumi nav veikti (skatīt 4.2. apakšpunktu). Atbilstoši ierobežotiem farmakokinētikas datiem pacientiem ar vieglu un īslaicīgu kopējā bilirubīna pieaugumu (kopējais bilirubīns no  $> 1,0$  līdz  $1,5 \times \text{NAR}$ ) lumasirāna iedarbība plazmā ir salīdzināma ar iedarbību pacientiem ar normālu aknu darbību un farmakodinamika ir līdzīga pacientiem ar normālu aknu darbību. Publicētā literatūra liecina par azialoglikoproteīna receptoru (proti, par lumasirāna uzkrāšanos aknās atbildīgo receptoru) zemāku ekspresijas līmeni aknās pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Atbilstoši neklīniskajiem datiem tas nevar ietekmēt šo zāļu uzkrāšanos aknās vai farmakodinamiku, lietojot zāles terapeitiskajās devās. Šo datu klīniskā nozīme nav zināma.

### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegļiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ no 60 līdz  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lumasirāna iedarbība plazmā ir salīdzināma ar iedarbību pacientiem ar normālu nieru darbību un farmakodinamika ir līdzīga pacientiem ar normālu nieru darbību (aGFĀ  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ no 30 līdz  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) C<sub>max</sub> bija līdzīgs C<sub>max</sub> pacientiem ar normālu nieru darbību; AUC bija par 25% augstāks atbilstoši ierobežotiem datiem. Klīniskie dati pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ no 15 līdz  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vai terminālu nieru slimību (aGFĀ  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vai pacientiem, kam tiek veikta dialīze (skatīt 4.2. apakšpunktu), ir ierobežoti. Pacientiem ar terminālu nieru slimību, kam tiek veikta dialīze, vienas ķermeņa masas kategorijas ietvaros tika konstatēts īslaicīgs C<sub>max</sub> palielinājums 3–7 reizes un AUC<sub>0–last</sub> palielinājums 2–3,5 reizes (skatīt 5.2. apakšpunktu, "Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)"). Tomēr 24–48 stundu laikā koncentrācija plazmā samazinās zem noteikšanas līmeņa, līdzīgi kā pacientiem bez nieru darbības traucējumiem.

### *Pediātriskā populācija*

Dati par bērniem, kas ir jaunāki par 1 gadu, ir ierobežoti. Bērniem, kuru ķermeņa masa bija  $< 20$  kg, lumasirāna C<sub>max</sub> bija 2 reizes augstāka nomināli lielākas 6 mg/kg devas un ātrākas uzsūkšanās dēļ. Lumasirāna farmakodinamika pediātriskajiem pacientiem (vecumā no 4 mēnešiem līdz 17 gadiem) un pieaugušajiem bija salīdzināma, neskatoties uz īslaicīgi augstāku koncentrāciju plazmā bērniem, kuru ķermeņa masa bija  $< 20$  kg, lumasirāna straujās izkļiedes pārsvarā aknās dēļ.

### *Ķermeņa masa*

Izmantojot ieteicamos dozēšanas režīmus bērniem, kuru ķermeņa masa bija < 20 kg, tika sasniegts 2 reizes lielāks  $C_{max}$ , savukārt AUC rādītājs pētītajās ķermeņa masas kategorijās (no 6,2 līdz 110 kg) bija līdzīgs.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurkām, taču ne pērtiķiem, tika novērotas mikroskopiskas izmaiņas aknās (piemēram, hepatocelulāra vakuolizācija, mitoze un kariomegālija), un šīs izmaiņas pavadīja fibrinogēna koncentrācijas pazemināšanās plazmā un citas laboratoriskas izmaiņas. Šīs šķietami grauzējiem specifiskās atradnes iemesls nav izskaidrots, un tās nozīme cilvēkiem nav skaidra.

Netika novērota lumasirāna nevēlama ietekme uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti un prenatalo un postnatālo attīstību. Embriofetālās attīstības pētījumos žurkām un trušiem tika novērotas skeleta anomālijas, taču dzīvnieki tika pakļauti daudzākai iedarbībai salīdzinājumā ar cilvēkiem paredzētajām terapeitiskajām devām. Nenovērojamas nevēlamās ietekmes līmenis (*NOAEL*) bija aptuveni 20–70 reizu augstāks (pamatojoties uz mēneša iedarbību).

Veicot devas diapazona noteikšanas toksicitātes pētījumu jaundzimušām žurkām, attīstības stadijā esošām žurkām netika konstatēta pastiprināta jutība pret lumasirāna toksikoloģisko vai farmakoloģisko iedarbību, pakļaujot žurkas 2 reizes lielākai iedarbībai salīdzinājumā ar cilvēkiem paredzētajām terapeitiskajām devām (pamatojoties uz mēneša iedarbību).

Pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu lumasirāna iespējamo kancerogenitāti, nav veikti.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošana)

Fosforskābe (pH pielāgošana)

Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

Pēc flakona atvēršanas zāles jāizlieto nekavējoties.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Stikla flakons ar fluorpolimēru pārklātu gumijas aizbāzni un alumīnija aizsargvāciņu ar noņemamu disku. Katrā flakonā ir 0,5 ml šķīduma injekcijām.

Iepakojumā ir viens flakons.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Šīs zāles ir gatavas lietošanai un paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Tikai subkutānai lietošanai

- Pirms lietošanas ir jā sagatavo materiāli, kas nav iekļauti iepakojumā un ir nepieciešami ievadīšanai, kas ietver sterilu šļirci (0,3 ml, 1 ml vai 3 ml), 18. izmēra (G) adatu un 25–31 G adatu.
- Nepieciešamais Oxlumo tilpums jāaprēķina, pamatojoties uz ieteicamo devu, kas noteikta pēc ķermeņa masas (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Lai ievilktu Oxlumo no flakona, ir jāizmanto 18. izmēra adata. Flakons ir jātur vertikāli vai jāsasver nelielā leņķī, un adatas plakanajai malai ir jābūt pavērstai uz leju.
- Ja tilpums ir mazāks par 0,3 ml, ieteicams izmantot sterilu 0,3 ml šļirci.
- Zāles ir jāievada ar subkutānai injekcijai paredzētu sterilu 25–31 G adatu, kuras garums ir 13 mm vai 16 mm.
- Piezīme. Šīs zāles nedrīkst ievilkt ar adatu, kuras izmērs ir 25–31 G.
- Šļirces, pārneses adatas un injekcijas adatas drīkst izmantot tikai vienu reizi.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1496/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums:

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI  
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU  
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJĀ KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml šķīdums injekcijām  
*lumasiran*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml šķīduma satur lumasirāna nātrija sāli, kas atbilst 189 mg lumasirāna.

Katrs flakons satur 94,5 mg lumasirāna 0,5 ml.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

Nātrija hidroksīds

Fosforskābe

Ūdens injekcijām

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām

94,5 mg/0,5 ml

1 flakons

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Alylam Netherlands B.V.

Antonio Vivaldistraat 150

1083 HP Amsterdam

Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1496/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

OxLumo

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA MARKĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml šķīdums injekcijām  
*lumasiran*

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Subkutānai lietošanai

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

94,5 mg/0,5 ml

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml šķīdums injekcijām *lumasiran*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Oxlumo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Oxlumo ievadīšanas
3. Kā Oxlumo tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Oxlumo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Oxlumo un kādam nolūkam to lieto**

#### **Kas ir Oxlumo**

Oxlumo satur aktīvo vielu lumasirānu.

#### **Kādam nolūkam Oxlumo lieto**

Oxlumo lieto 1. tipa primāras hiperoksalūrijas (PH1) ārstēšanai pieaugušajiem un visu vecumu bērniem.

#### **Kas ir PH1**

PH1 ir reta slimība, kuras gadījumā aknas ražo pārāk daudz vielas, ko sauc par oksalātiem. Nieres izvada oksalātus no organisma, un tie tiek izvadīti ar urīnu. Cilvēkiem ar PH1 liekie oksalāti var uzkrāties nierēs, izraisīt nierakmeņu veidošanos un nieru darbības traucējumu. Oksalātu uzkrāšanās var bojāt arī citas organisma daļas, piemēram, acis, sirdi, ādu un kaulus. To sauc par oksalozi.

#### **Kā Oxlumo darbojas**

Oxlumo aktīvā viela lumasirāns samazina aknās veidotā enzīma, ko sauc par glikolāta oksidāzi, daudzumu. Glikolāta oksidāze ir viens no enzīmiem, kas ir iesaistīts oksalātu veidošanā. Ja enzīma daudzumu samazina, aknas ražo mazāk oksalātu, līdz ar to oksalātu līmenis samazinās arī urīnā un asinīs. Tas var palīdzēt mazināt slimības izpausmes.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Oxlumo ievadīšanas**

#### **Jums nedrīkst ievadīt Oxlumo šādos gadījumos:**

- ja Jums ir smaga alerģija pret lumasirānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu.

Jūsu ārsts var uzraudzīt, vai Jums neparādās metaboliskās acidozes (skābju uzkrāšanās organismā) simptomi.

### **Citas zāles un Oxlumo**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība**

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Pēc tam, kad būs apsvēris sagaidāmos ieguvumus Jūsu veselībai, kā arī riskus nedzimušajam bērnam, ārsts izlems, vai Jums ir jālieto Oxlumo.

### **Barošana ar krūti**

Šīs zāles var nokļūt krūts pienā, un tas varētu ietekmēt Jūsu bērnu. Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt ārstēšanu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Maz ticams, ka šīs zāles varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

### **Oxlumo satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā mililitrā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā Oxlumo tiek ievadīts**

### **Cik daudz Oxlumo tiek ievadīts**

Ārsts aprēķinās, cik daudz zāļu Jums ievadīt. Deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas. Ārsts pielāgos devu atbilstoši Jūsu ķermeņa masas izmaiņām.

Pirmās devas (piesātinošās devas) tiek ievadītas vienu reizi mēnesī 3 mēnešus. Vienu mēnesi pēc pēdējās piesātinošās devas ievadīšanas Jūs sāksiet saņemt balstdevas.

#### Ķermeņa masa mazāka nekā 10 kg

- Piesātinošās devas: 6 mg uz katru ķermeņa masas kg, ko ievada vienu reizi mēnesī 3 mēnešus.
- Balstdevas: 3 mg uz katru ķermeņa masas kg, ko ievada vienu reizi mēnesī.

#### Ķermeņa masa no 10 kg līdz mazāk nekā 20 kg

- Piesātinošās devas: 6 mg uz katru ķermeņa masas kg, ko ievada vienu reizi mēnesī 3 mēnešus.
- Balstdevas: 6 mg uz katru ķermeņa masas kg, ko ievada vienu reizi ik pēc 3 mēnešiem.

#### Ķermeņa masa 20 kg vai lielāka

- Piesātinošās devas: 3 mg uz katru ķermeņa masas kg, ko ievada vienu reizi mēnesī 3 mēnešus.
- Balstdevas: 3 mg uz katru ķermeņa masas kg, ko ievada vienu reizi ik pēc 3 mēnešiem.

### **Kā Oxlumo tiek ievadīts**

Šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai medmāsa.

- Tās injicē zem ādas (subkutāni) vēderā vai — dažos gadījumos — augšdelmā vai augšstilbā. Katrā injicēšanas reizē Jums veiks injekciju citā vietā.
- Atkarībā no Jums noteiktās devas var būt nepieciešama vairāk nekā viena subkutāna injekcija.
- Ārsts vai medmāsa neveiks injekciju rētaunos, apsārtušos, iekaisušos vai pietūkušos ādas apvidos.

### **Ja Jums tiek ievadīts pārāk daudz Oxlumo**

Maz ticamā gadījumā, ja ārsts vai medmāsa Jums ievadīs pārāk daudz zāļu (pārdozēšana), viņš pārbaudīs, vai Jums neveidojas blakusparādības.

### **Ja esat izlaidis Oxlumo devu**

Ja esat izlaidis Oxlumo devu, pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar ārstu vai medmāsu par nākamās devas lietošanas laiku.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai medmāsai.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lietojot Oxlumo, iespējamās turpmāk minētās blakusparādības.

**Ļoti bieži:** var novērot vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Apsārtums, sāpes, nieze, pietūkums, diskomforta sajūta, ādas krāsas izmaiņas, veidojums, sacietējums, izsitumi, zilums vai ādas lobīšanās injekcijas vietā (reakcija injekcijas vietā).
- Sāpes vai diskomforta sajūta vēderā.

#### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

#### 5. Kā uzglabāt Oxlumo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Pēc flakona atvēršanas tas jāizlieto nekavējoties.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Ārsts vai medmāsa izmetīs zāles, kuras vairs netiek lietotas. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

#### 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

##### Ko Oxlumo satur

- Aktīvā viela ir lumasirāns.
- Katrs flakons satur lumasirāna nātrija sāli, kas atbilst 94,5 mg lumasirāna.
- Citas sastāvdaļas ir ūdens injekcijām, nātrija hidroksīds un fosforskābe (skatīt 2. punkta sadaļu "Oxlumo satur nātriju").

##### Oxlumo ārējais izskats un iepakojums

Šīs zāles ir dzidrs, bezkrāsains līdz dzeltenas krāsas šķīdums subkutānām injekcijām.

Katrā iepakojumā ir viens vienreizējas lietošanas flakons ar 0,5 ml šķīduma.

##### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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



Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

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

**Malta**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Tel: +357 22769946  
medinfo@genesishpharmagroup.com

**Česká republika**

Alnylam Czech s.r.o.  
Tel: 800 050 450 (+420 234 092 195)  
medinfo@alnylam.com

**Nederland**

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

**Danmark**

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

**Norge**

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

**Deutschland**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Portugal**

Alnylam Portugal  
Tel: 707201512 (+351 707502642)  
medinfo@alnylam.com

**España**

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

**România**

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

**France**

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

**Slovenija**

Genesis Pharma Adriatic d.o.o  
Tel: +385 1 5813 652  
medinfo@genesishpharmagroup.com

**Hrvatska**

Genesis Pharma Adriatic d.o.o  
Tel: +385 1 5813 652  
medinfo@genesishpharmagroup.com

**Suomi/Finland**

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

**Ireland**

Alnylam Netherlands B.V.  
Tel: 1800 924260 (+353 7 667 05596)  
medinfo@alnylam.com

**Sverige**

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

**Italia**

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

**United Kingdom**

Alnylam UK Ltd.  
Tel: 08001412569 (+44 1628 878592)  
medinfo@alnylam.com

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: +357 22769946  
medinfo@genesishpharmagroup.com

**Eesti, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország, Polska, Slovenská republika**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG****Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

**Norādījumi par lietošanu**

Tikai subkutānai lietošanai.

- Sagatavojiet materiālus, kas nav iekļauti iepakojumā un ir nepieciešami ievadīšanai, ieskaitot sterilu šļirci (0,3 ml, 1 ml vai 3 ml), 18. izmēra (G) adatu un 25–31 G adatu.
- Aprēķiniet vajadzīgo Oxlumo tilpumu, pamatojoties uz konkrētai ķermeņa masai ieteicamo devu. Ja deva ir lielāka par 0,5 ml, ir jāizmanto vairāk nekā viens flakons. Maksimālais pieļaujamais vienā injekcijā ievadāmais tilpums ir 1,5 ml. Ja ir jāievada vairāk par 1,5 ml, iespējams, būs jāveic vairāk nekā viena subkutāna injekcija.
- Lai ievilkto Oxlumo, turiet flakonu vertikāli vai sasveriet nelielā leņķī un pārlicinieties, ka adatas plakanā mala ir vērsta uz leju.
- Pavērsiet adatu un šļirci taisni uz augšu un viegli pasitiet pa šļirci, lai visi burbuļi pārvietotos uz augšu. Kad burbuļi ir augšpusē, viegli piespiediet virzuli, lai burbuļus izspiestu no šļircēs. Pārbaudiet, vai šļircē ir pareizais daudzums zāļu.
- Zāles ievadiet ar subkutānai injekcijai paredzētu sterilu 25–31 G adatu, kuras garums ir 13 mm vai 16 mm. Ja tilpums ir mazāks par 0,3 ml, ieteicams izmantot sterilu 0,3 ml šļirci.
- Piezīme. Neievelciet šīs zāles ar 25–31 G adatu. Ja izmantojat 0,3 ml (insulīna) šļircēs, neizspiediet burbuli no šļircēs.
- Zāles var injicēt vēderā, augšdelmos vai augšstilbos. Apsveriet injekcijas vietu maiņu. Neievadiet zāles rētaudos vai vietās, kas ir apsārtušas, iekaisušas vai pietūkušas.
- Piezīme. Ievadot subkutānas injekcijas vēderā, izvairieties ievadīt 2,0 cm diametra zonā ap nabu.
- Ar spirta tamponu notīriet vietu, kurā plānojat injicēt zāles, un pagaidiet, līdz šī vieta pilnībā nožūst.
- Izmantojiet pareizu injekciju tehniku. Neinjicējiet vēnā vai muskulī.
- Ievadiet adatu taisnā (90 grādu) leņķī, lai injicētu zāles tieši zem ādas. Pacienti ar plānu zemādas audu slāni adatu jāievada 45 grādu leņķī.
- Caurdurot ādu, vēl nespiediet virzuli uz leju. Kad adata ir caurdūrusi ādu, atlaidiet saspiesto ādas kroku un pēc tam lēni un vienmērīgi ievadiet devu. Kad zāles ir ievadītas, pirms adatas izņemšanas no ādas uzgaidiet vismaz 5 sekundes. Pēc nepieciešamības viegli piespiediet marli vai vates tamponu injekcijas vietai. Nelieciet atpakaļ adatas vāciņu.

- Piezīme. Pēc adatas ievadīšanas neveiciet aspirāciju, lai nerastos audu bojājumi, hematomas un zilumi.
- Ja vienas Oxumo devas ievadīšanai ir vajadzīga vairāk nekā viena injekcija, injekcijas vietām jāatrodas vismaz 2 cm attālumā vienai no otras.
- Lietojiet flakonu tikai vienu reizi. Pēc devas ievadīšanas flakonā palikušās neizlietotās zāles iznīciniet atbilstoši vietējām prasībām.
- Šļirces, pārneses adatas un injekcijas adatas izmantojiet tikai vienu reizi. Izlietotās šļirces un adatas iznīciniet atbilstoši vietējām prasībām.