

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera lumazyran sodowy w ilości odpowiadającej 189 mg lumazyranu.

Każda fiolka zawiera 94,5 mg lumazyranu w 0,5 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Klarowny roztwór, bezbarwny do żółtego (pH około 7; osmolalność: 210–390 mOsm/kg).

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Oxlumo jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (ang. *primary hyperoxaluria type 1*, PH1) we wszystkich grupach wiekowych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu hiperoksalurii.

#### Dawkowanie

Produkt leczniczy Oxlumo jest podawany w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Zalecana dawka produktu leczniczego Oxlumo obejmuje dawki nasycające podawane raz w miesiącu przez 3 miesiące, a następnie dawki podtrzymujące, jak przedstawiono w tabeli 1. Dawkowanie ustala się w oparciu o masę ciała.

Dawkę dla pacjenta (w mg) i objętość produktu (w ml) odpowiadającą tej dawce należy obliczyć w następujący sposób:

masa ciała pacjenta (kg) × dawka (mg/kg mc.) = całkowita ilość produktu leczniczego, jaką należy podać (mg)

całkowita ilość (mg) podzielona przez stężenie w fiołce (189 mg/ml) = całkowita objętość produktu leczniczego, jaką należy wstrzyknąć (ml)

**Tabela 1: Schematy dawkowanie produktu leczniczego Oxlumo w zależności od masy ciała**

Masa ciała	Dawka nasycająca	Dawka podtrzymująca (podawanie dawek podtrzymujących należy rozpocząć miesiąc po podaniu ostatniej dawki nasycającej)
Mniej niż 10 kg	6 mg/kg mc. raz w miesiącu przez 3 miesiące	3 mg/kg mc. raz w miesiącu
10 kg do mniej niż 20 kg	6 mg/kg mc. raz w miesiącu przez 3 miesiące	6 mg/kg mc. raz na 3 miesiące (kwartał)
20 kg i więcej	3 mg/kg mc. raz w miesiącu przez 3 miesiące	3 mg/kg mc. raz na 3 miesiące (kwartał)

#### *Pominięcie dawki*

W przypadku opóźnienia lub pominięcia dawki produkt leczniczy należy podać jak najszybciej. Należy wznowić leczenie od ostatnio podanej dawki według przepisane go schematu dawkowania raz w miesiącu lub raz na kwartał.

#### Szczególne populacje pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Produkt leczniczy Oxlumo nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z przejściowym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej (bilirubina całkowita  $>1,0$  do  $1,5 \times$  GGN). Wymagana jest ostrożność podczas leczenia pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4. i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) 60 do  $<90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub umiarkowanymi (eGFR 30 do  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 15 do  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), schyłkową niewydolnością nerek (eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub chorych poddawanych dializom. Uzasadnione jest monitorowanie pod kątem bezpieczeństwa podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tego produktu leczniczego u dzieci wieku do 1. roku życia. Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

#### Sposób podawania

Wyłącznie do stosowania podskórnego.

Produkt leczniczy dostarczany jest w postaci gotowego do użycia roztworu w fiolce jednorazowego użytku.

- Wymaganą objętość produktu leczniczego Oxlumo należy obliczyć na podstawie zalecanej dawki w przeliczeniu na masę ciała, zgodnie z tabelą 1.
- Jeśli dawka jest większa niż 0,5 ml (94,5 mg), potrzebna będzie więcej niż jedna fiolka.
- Maksymalna dopuszczalna objętość pojedynczego wstrzyknięcia wynosi 1,5 ml. Jeśli wymagana objętość dawki jest większa niż 1,5 ml, należy ją podawać w postaci kilku wstrzyknięć (z łączną dawką podzieloną po równo pomiędzy strzykawki, przy czym każde

- wstrzyknięcie powinno zawierać mniej więcej taką samą objętość), aby zminimalizować potencjalny dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia z powodu dużej objętości podania.
- Nie należy dopuścić do wypłynięcia produktu leczniczego z końcówki igły przed wprowadzeniem jej w przestrzeń podskórną.
  - Produkt leczniczy należy wstrzykiwać podskórnie w brzuch, ramiona lub uda.
  - W przypadku kolejnych wstrzyknięć lub dawek zaleca się zmianę, w sposób rotacyjny, miejsca wstrzyknięcia.
  - Produktu leczniczego nie należy podawać do tkanki bliznowatej ani w obszarach, które są zaczerwienione, zajęte stanem zapalnym lub obrzękiem.

Produkt leczniczy Oxlumo powinien być podawany przez fachowy personel medyczny. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub schyłkowa niewydolność nerek

Leczenie lumazyranem zwiększa stężenie kwasu glikolowego w osoczu, co może zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej lub nasilenia objawów istniejącej kwasicy metabolicznej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Z tego powodu należy kontrolować tych pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych kwasicy metabolicznej.

#### Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Ze stosowaniem produktu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wiąże się ryzyko obniżonej skuteczności leczenia. Z tego powodu należy kontrolować skuteczność leczenia u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

#### Substancja pomocnicza (zawartość sodu)

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ml, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji z innymi lekami (patrz punkt 5.2).

#### Jednoczesne stosowanie pirydoksyny

Jednoczesne stosowanie pirydoksyny nie miało istotnego wpływu na farmakodynamikę ani farmakokinetykę lumazyranu.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania lumazyranu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Można rozważyć stosowanie tego produktu leczniczego w okresie ciąży, biorąc pod uwagę oczekiwane korzyści dla zdrowia kobiety i potencjalne zagrożenia dla płodu.

## Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lumazyran przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Oxlumo, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

## Płodność

Brak danych dotyczących wpływu lumazyranu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykryto wpływu na płodność u samców ani samic (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Oxlumo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była reakcja w miejscu wstrzyknięcia (32%).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem lumazyranu, zgłoszone w badaniach klinicznych. Działania niepożądane wymieniono posługując się terminami preferowanymi według MedDRA, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania. Częstość występowania działań niepożądanych wyrażono w następujących kategoriach: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 2: Działania niepożądane**

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha <sup>a</sup>	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia <sup>b</sup>	Bardzo często

<sup>a</sup> W tym ból brzucha, ból w nadbrzuszu, ból w podbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej i bolesność uciskowa brzucha.

<sup>b</sup> W tym reakcja w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia, guzek w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, siniec w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia i złuszczenie skóry w miejscu wstrzyknięcia.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i prowadzonych metodą otwartej próby reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłoszono u 26 z 81 pacjentów (32,1%), a częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 10%. Najczęściej zgłaszanymi objawami były rumień, ból, świąd i obrzęk. U większość pacjentów reakcja w miejscu wstrzyknięcia pojawiła się w dniu podania, a u 7 pacjentów — 5 lub więcej dni po podaniu (w przypadku 1,6% wstrzyknięć). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były zasadniczo łagodne, ustępowały w ciągu dwóch dni i nie skutkowały przerwaniem leczenia ani odstawieniem leku.

### *Ból brzucha*

W badaniu kontrolowanym placebo ból brzucha zgłoszono u 1 z 13 (7,7%) pacjentów, którym podawano placebo, i u 4 z 26 (15,4%) pacjentów leczonych lumazyranem. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i prowadzonych metodą otwartej próby ból brzucha zgłoszono u 17 z 81 pacjentów (21,0%), przy czym kategoria ta obejmowała ból w nadbrzuszu, ból w podbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej lub bolesność uciskową brzucha. Większość tych zdarzeń była łagodna, przemijająca i ustępowała bez leczenia. Żadne z nich nie skutkowało przerwaniem leczenia.

### *Immunogenność*

U 6 ze 100 (6,0%) pacjentów z PH1 i zdrowych ochotników, którym podano produkt leczniczy Oxlumio, stwierdzono obecność przeciwciał przeciwlekowych (ang. *anti-drug antibody*, ADA). Przeciwciała ADA występowały w niskich mianach i zasadniczo utrzymywały się przejściowo, nie wywierając wpływu na skuteczność, bezpieczeństwo stosowania, profil farmakokinetyczny ani profil farmakodynamiczny produktu leczniczego.

### Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa lumazyranu u dzieci (w wieku od 4 miesięcy do 17 lat) i u dorosłych pacjentów z PH1 był zbliżony.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta zgodnie ze wskazaniami klinicznymi pod kątem wszelkich objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu, kod ATC:A16AX18.

#### Mechanizm działania

Lumazyran to dwuniciowy mały interferujący kwas rybonukleinowy (ang. *small interfering ribonucleic acid*, siRNA), który obniża poziom oksydazy glikolanowej (ang. *glycolate oxidase*, GO) w wyniku działania ukierunkowanego molekularnie na informacyjny kwas rybonukleinowy (mRNA) powstały w wyniku transkrypcji genu kodującego oksydazę hydroksykwasów 1 (ang. *hydroxyacid oxidase 1*, *HAO1*) w hepatocytach poprzez zjawisko interferencji RNA. W wyniku obniżenia poziomu GO następuje zmniejszenie ilości dostępnego glioksalanu, który jest substratem w reakcji powstawania szczawianów. Prowadzi to do obniżenia stężenia szczawianów w moczu i w osoczu, które leżą u podłoża objawów chorobowych u pacjentów z PH1. Ponieważ GO w szlaku enzymatycznym znajduje się przed aminotransferazą alanino-glioksyalanową (ang. *alanine:glyoxylate aminotransferase*, AGT), której niedobór wywołuje PH1, mechanizm działania lumazyranu jest niezależny od pierwotnej mutacji genu *AGXT*.

## Skuteczność kliniczna

Skuteczność lumazyranu badano w kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby na grupie pacjentów z rozpoznaniem PH1 w wieku co najmniej 6 lat (badanie ILLUMINATE-A) oraz w badaniu klinicznym prowadzonym w grupie pojedynczej pacjentów z PH1 w wieku poniżej 6 lat (badanie ILLUMINATE-B).

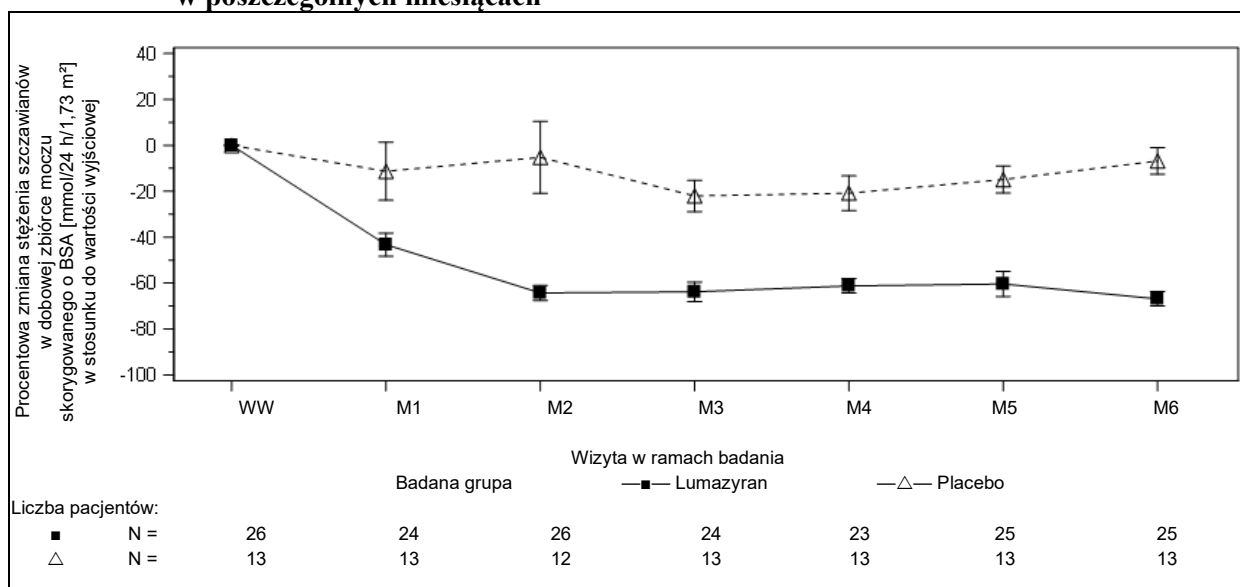
### *Badanie ILLUMINATE-A*

Do tego 6-miesięcznego, kontrolowanego placebo badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby zrandomizowano łącznie 39 pacjentów z PH1 w stosunku 2 : 1 do grupy, której podawano podskórnie lumazyran, i do grupy placebo. Do badania włączono pacjentów w wieku co najmniej 6 lat z szacunkowym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR)  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, którym podano 3 dawki nasycające lumazyranu w ilości 3 mg/kg mc. lub placebo raz w miesiącu, a następnie dawki podtrzymujące lumazyranu w ilości 3 mg/kg mc. lub placebo raz na kwartał (patrz punkt 4.2). Po 6 miesiącach leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby wszyscy pacjenci, w tym pacjenci pierwotnie przypisani do grupy placebo, przechodzili do okresu przedłużenia badania, w którym przyjmowali lumazyran.

W trakcie 6-miesięcznego, kontrolowanego placebo leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby 26 pacjentów przyjmowało lumazyran, a 13 pacjentów otrzymywało placebo. Mediana wieku pacjentów w momencie podania pierwszej dawki wynosiła 14,9 roku (zakres: 6,1–61,0 lat), 66,7% pacjentów było płci męskiej, a 76,9% pacjentów było rasy białej. Wyjściowa mediana stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu skorygowanego o pole powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA) wynosiła 1,72 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>, wyjściowa mediana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu wynosiła 0,21 mmol/mmol, a wyjściowa mediana stężenia szczawianów w osoczu wynosiła 13,1  $\mu$ mol/l. U 33,3% wszystkich pacjentów czynność nerek była prawidłowa (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); u 48,7% pacjentów występowała łagodna niewydolność nerek (eGFR od 60 do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a u 18% pacjentów stwierdzono umiarkowaną niewydolność nerek (eGFR od 30 do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). U 84,6% pacjentów włączonych do badania stwierdzono w punkcie początkowym dodatni wywiad w kierunku objawów kamicy nerkowej, a u 53,8% — dodatni wywiad w kierunku wapnicy nerek. Obie badane grupy były wzajemnie zrównoważone w punkcie początkowym badania pod względem wieku, stężenia szczawianów w moczu i eGFR.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było procentowe obniżenie skorygowanego o BSA, uśrednionego stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu w okresie od 3. do 6. miesiąca badania w stosunku do wartości wyjściowej. Ze stosowaniem lumazyranu wiązało się statystycznie istotne obniżenie o 65,4% stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu skorygowanego o BSA w porównaniu z redukcją o 11,8% w grupie placebo, co stanowiło różnicę 53,5 punktu procentowego (95% CI: 44,8–62,3;  $p < 0,0001$ ). Zgodnie z pierwszorzędownym punktem końcowym w 6. miesiącu badania odnotowano spadek o 60,5% stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu w grupie otrzymującej lumazyran w porównaniu ze wzrostem o 8,5% w grupie placebo. Ponadto u pacjentów leczonych lumazyranem nastąpił szybki i trwały spadek stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu skorygowanego o BSA, jak przedstawiono na rycinie 1.

**Rycina 1: Badanie ILLUMINATE-A: Procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej skorygowanego o BSA stężenia szczawianów w dobowej zbiórce moczu w poszczególnych miesiącach**



Skróty: WW = wartość wyjściowa; BSA = pole powierzchni ciała; M = miesiąc; SEM = błąd standardowy średniej (ang. *standard error of mean*).

Punkty na wykresie reprezentują średnią procentową zmianę w stosunku do wartości wyjściowej ( $\pm$  SEM).

Prawidłowe lub zbliżone do prawidłowego stężenie szczawianów w dobowej zbiórce moczu skorygowane o BSA ( $\leq 1,5 \times$  GGN) w 6. miesiącu badania uzyskano u wyższego odsetka pacjentów leczonych lumazyranem niż pacjentów otrzymujących placebo, co przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3: Badanie ILLUMINATE-A: Wyniki oceny drugorzędowych punktów końcowych z trwającego 6 miesięcy, kontrolowanego placebo okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby**

Punkty końcowe	Lumazyran (N = 26)	Placebo (N = 13)	Różnica między badanymi grupami (95% CI)	Wartość p
Odsetek pacjentów ze stężeniem szczawianów w dobowej zbiórce moczu nieprzekraczającym GGN <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>
Odsetek pacjentów ze stężeniem szczawianów w dobowej zbiórce moczu nieprzekraczającym $1,5 \times$ GGN <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>
Procentowy spadek stężenia szczawianów w osoczu w stosunku do wartości wyjściowej <sup>*p</sup>	39,8 (2,9) <sup>†</sup>	0,3 (4,3) <sup>†</sup>	39,5 (28,9; 50,1)	<0,0001

Skróty: GGN = górna granica normy; SEM = błąd standardowy średniej

Wyniki oparto na oznaczeniu metodą chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas (ang. *liquid chromatography tandem mass spectrometry*, LC-MS/MS).

\* Wartość szacunkowa oparta na średnim procentowym spadku obliczonym metodą najmniejszych kwadratów w miesiącach 3., 4., 5. i 6. przy użyciu modelu mieszanego dla pomiarów powtarzanych.

† Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (SEM).



‡ GGN stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu skorygowanego o BSA = 0,514 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>.

§ 95% CI na podstawie dokładnego przedziału ufności Cloppera-Pearsona.

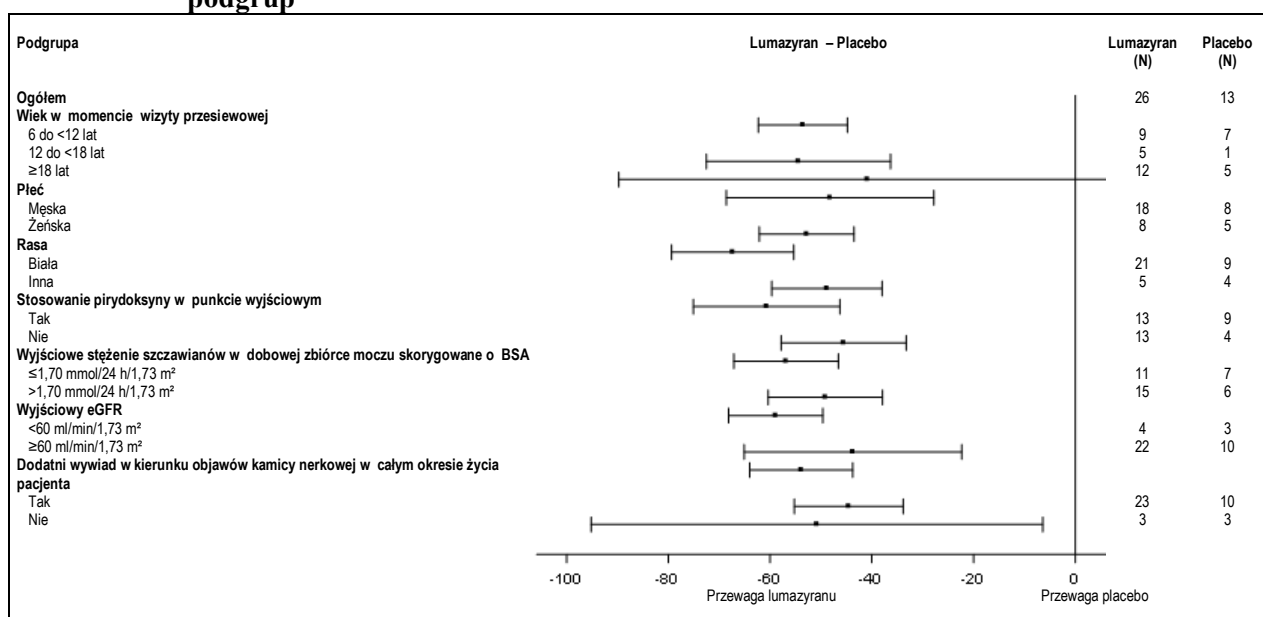
¶ Obliczone metodą Newcombe'a-Wilsona.

# Wartość p wyliczono na podstawie testu Cochran-Mantel-Haenszela ze stratyfikacją względem wyjściowego stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu skorygowanego o BSA (wyróżniając dwie warstwy: ≤1,70 oraz >1,70 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>).

‡ Analizie poddano 23 pacjentów przyjmujących lumazyran i 10 pacjentów z grupy placebo, u których stwierdzono wartość wyjściową umożliwiającą jej obniżenie.

Obniżenie skorygowanego o BSA stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów z PH1 przyjmujących lumazyran w porównaniu z placebo było podobne we wszystkich określonych w protokole badania podgrupach, w tym w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek, płeć, rasę, stopień zaburzeń czynności nerek, stosowanie pirydoksyny (witaminy B<sub>6</sub>) w punkcie wyjściowym badania oraz dodatni wywiad w kierunku objawów kamicy nerkowej (rycina 2).

**Rycina 2: Badanie ILLUMINATE-A: Procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej skorygowanego o BSA stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu w analizie podgrup**



Obniżenie stężenia szczawianów w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby utrzymywało się przez 12 miesięcy w okresie przedłużenia badania.

Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) i zdarzenia w postaci kamicy nerkowej (zgłaszane jako liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 osobodni) oceniano przez okres leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i okres przedłużenia badania, łącznie przez 12 miesięcy. U pacjentów, którym podawano lumazyran, utrzymywała się stabilna wartość eGFR. W grupie otrzymującej lumazyran wskaźnik zdarzeń w postaci kamicy nerkowej zgłoszonych w ciągu 12 miesięcy przed udzieleniem zgody wynosił 0,87 (95% CI: 0,70–1,08). Wskaźnik zdarzeń zaobserwowanych w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby oraz w pierwszych 6 miesiącach okresu przedłużenia badania wyniósł odpowiednio 0,30 (95% CI: 0,17–0,51) oraz 0,23 (95% CI: 0,13–0,43). W grupie placebo wskaźnik zdarzeń w postaci kamicy nerkowej zgłoszonych w ciągu 12 miesięcy przed udzieleniem zgody oraz zaobserwowanych w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby wynosił odpowiednio 0,15 (95% CI: 0,07–0,31) oraz 0,18 (95% CI: 0,07–0,48). W ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia lumazyranem w okresie przedłużenia badania wskaźnik zdarzeń zaobserwowanych u pacjentów wcześniej przyjmujących placebo wynosił 0,05 (95% CI: 0,01–0,32). W przypadku wapnicy nerek dostępne są dane z trwającego 6 miesięcy okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby. U 34 pacjentów, u których wykonano USG nerek w punkcie wyjściowym i po 6 miesiącach, zmniejszenie nasilenia wapnicy nerek stwierdzono u 3 z 22 pacjentów w grupie leczonej lumazyranem, a u 1 z 12 pacjentów w grupie placebo zaobserwowano nasilenie wapnicy nerek.

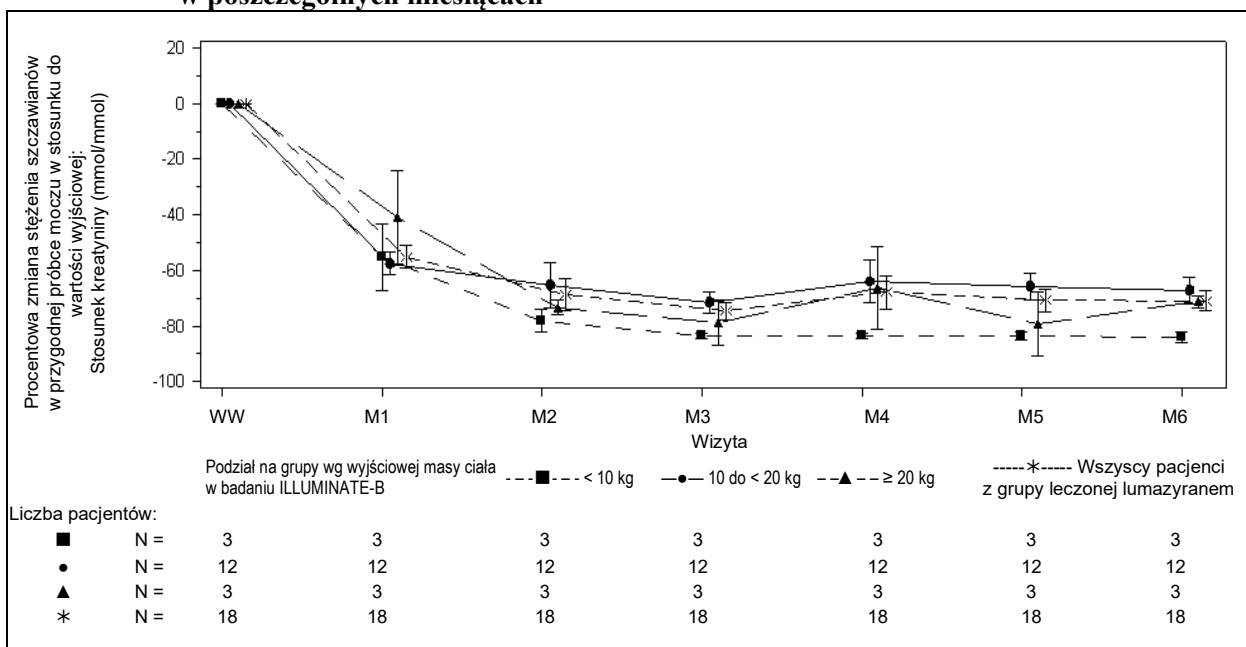
U żadnego z pozostałych pacjentów leczonych lumazyranem (n = 19) lub otrzymujących placebo (n = 11) nie stwierdzono żadnych zmian w nasieniu wapnicy nerek.

### Badanie ILLUMINATE-B

Do prowadzonego obecnie wielośrodkowego badania w grupie pojedynczej z udziałem pacjentów z PH1 włączono ogółem 18 pacjentów, którym podawano lumazyran (ILLUMINATE-B). Do badania włączono pacjentów w wieku poniżej 6 lat z eGFR > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w przypadku pacjentów w wieku co najmniej 12 miesięcy oraz prawidłowym stężeniem kreatyniny w surowicy w przypadku pacjentów w wieku poniżej 12 miesięcy. W pierwszorzędowej analizie okresowej przeprowadzonej po pierwszych 6 miesiącach leczenia, po pierwszej dawce, 3 pacjentów ważyło mniej niż 10 kg, 12 pacjentów ważyło od 10 kg do mniej niż 20 kg, a 3 pacjentów ważyło co najmniej 20 kg. Mediana wieku pacjentów w momencie podania pierwszej dawki wynosiła 51,4 miesiąca (zakres: 4,0–74,0 miesiąca), 55,6% pacjentów było płci żeńskiej, a 88,9% pacjentów było rasy białej. Wyjściowa mediana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu wynosiła 0,47 mmol/mmol.

W 6. miesiącu u pacjentów leczonych lumazyranem uzyskano pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. obniżenie wyjściowego stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu o 72,0% (95% CI: 66,4; 77,5) (wartość uśredniona z okresu od 3. do 6. miesiąca). Stosowanie lumazyranu wiązało się z szybkim i trwałym obniżeniem stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu (rycina 3), a stopień redukcji był podobny we wszystkich grupach wagowych. Procentowe obniżenie stężenia szczawianów w moczu było spójne z danymi z badania ILLUMINATE-A.

**Rycina 3: Badanie ILLUMINATE-B: Procentowa zmiana stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu względem wartości wyjściowej w poszczególnych miesiącach**



U 9 pacjentów uzyskano stężenie zbliżone do prawidłowego ( $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ ), a u 1 z tych pacjentów stwierdzono normalizację stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu ( $\leq \text{GGN}$ ) w 6. miesiącu.

Ponadto zaobserwowano średnie obniżenie stężenia szczawianów w osoczu o 331,7% (95% CI: 23,9–39,5) od punktu początkowego badania do 6. miesiąca (wartość uśredniona z okresu od 3. do 6. miesiąca). Wartość eGFR była stabilna w okresie 6 miesięcy; po wizycie początkowej odnotowano 2 przypadki kamicy nerkowej u 2 pacjentów w porównaniu z 4 zdarzeniami kamicy nerkowej u 3 pacjentów w okresie 12 miesięcy przed uzyskaniem zgody. Na wizycie początkowej u 14 z 18 pacjentów występowała wapnica nerek. USG nerek w 6. miesiącu wykazało poprawę

u 8 pacjentów, a obustronna poprawa wystąpiła u 3 z tych pacjentów. U żadnego z 18 pacjentów nie wystąpił nowy przypadek wapnicy nerek ani nasilenie jej przebiegu.

### *Dzieci i młodzież*

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Oxlumio w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu hiperoksalurii (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu podskórnym lumazyran jest szybko wchłaniany, a mediana czasu (zakres) do osiągnięcia stężenia maksymalnego ( $t_{max}$ ) w osoczu wynosi 4,0 godziny (od 0,5 godziny do 12 godzin). U dzieci i dorosłych z PH1 i o masie ciała  $\geq 20$  kg maksymalne stężenie lumazyranu w osoczu ( $C_{max}$ ) i pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu zero do ostatniego mierzalnego stężenia ( $AUC_{0-last}$ ) po podaniu zalecanej dawki lumazyranu w ilości 3 mg/kg mc. wynosiło odpowiednio 529 (od 205 do 1130) ng/ml i 7400 (od 2890 do 10 700) ng·h/ml. U dzieci o masie ciała poniżej 20 kg  $C_{max}$  i  $AUC_{0-last}$  lumazyranu po podaniu zalecanej dawki lumazyranu w ilości 6 mg/kg mc. wynosiły odpowiednio 912 (od 523 do 1760) i 7960 (od 5920 do 13 300). Stężenia lumazyranu były możliwe do oznaczenia w ciągu od 24 do 48 godzin od podania dawki.

### Dystrybucja

W próbkach osocza pobranych u zdrowych osób dorosłych lumazyran w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z białkami w stopniu umiarkowanym do wysokiego (77–85%). U dorosłych pacjentów z PH1 wartość szacunkowa pozornej objętości dystrybucji w kompartmencie centralnym ( $V_{d/F}$ ) dla populacji w odniesieniu do lumazyranu wynosi 4,9 l. Lumazyran po podaniu podskórnym ulega dystrybucji głównie do wątroby.

### Metabolizm

Lumazyran jest metabolizowany przez endo- i egzonukleazy do oligonukleotydów o krótszych łańcuchach. Badania *in vitro* wskazują, że lumazyran nie jest metabolizowany przez enzymy układu CYP450.

### Eliminacja

Lumazyran jest eliminowany z osocza głównie przez wychwyt w wątrobie, przy czym dane zbiorcze uzyskane u zdrowych osób dorosłych i pacjentów z PH1 w wieku  $> 6$  lat wskazują, że zaledwie od 7% do 26% podanej dawki jest wydalana z moczem jako lumazyran. Średni (%CV) okres półtrwania lumazyranu w osoczu w końcowej fazie eliminacji wynosi 5,2 (47,0%) godziny. Wartość szacunkowa pozornego klirens osoczowego dla populacji osób dorosłych o typowej masie ciała 70 kg wynosi 26,5 l/h. Średni klirens nerkowy lumazyranu był nieznaczny i wynosił od 2,0 do 3,4 l/h u dzieci i dorosłych z PH1.

### Liniowość lub nieliniowość

Lumazyran wykazywał liniową do lekko nieliniowej, niezależną od czasu farmakokinetykę w osoczu krwi po zastosowaniu pojedynczych podskórnych dawek w zakresie od 0,3 do 6 mg/kg mc. oraz dawek wielokrotnych 1 i 3 mg/kg mc. raz w miesiącu lub 3 mg/kg mc. kwartalnie. Nie stwierdzono kumulacji lumazyranu w osoczu po podaniu dawek wielokrotnych raz na miesiąc lub raz na kwartał.

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Stężenia lumazyranu w osoczu nie odzwierciedlają zakresu ani czasu utrzymywania się aktywności farmakodynamicznej lumazyranu. Szybki i ukierunkowany wychwyt lumazyranu w wątrobie

powoduje szybki spadek stężenia w osoczu. W wątrobie lumazyran wykazuje długi okres półtrwania, co prowadzi do utrzymywania się efektu farmakodynamicznego w schemacie dawkowania raz w miesiącu lub raz na kwartał.

### Interakcje

Badania *in vitro* wskazują, że lumazyran nie jest substratem ani inhibitorem enzymów cytochromu P450 (CYP). Nie oczekuje się, że lumazyran będzie hamował lub indukował enzymy CYP ani wpływał na aktywność transporterów leków.

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie przeprowadzono badań u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat. Wiek nie stanowił znaczącej zmiennej towarzyszącej w analizie farmakokinetyki lumazyranu.

#### *Płeć i rasa*

W badaniach klinicznych nie odnotowano różnic w stężeniu w osoczu ani w farmakodynamice lumazyranu ze względu na płeć czy rasę pacjenta.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono żadnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Ograniczone dane na temat farmakokinetyki u pacjentów z łagodnymi i przejściowymi wzrostami stężenia bilirubiny całkowitej (stężenie bilirubiny całkowitej  $> 1,0$  do  $1,5 \times$  GGN) wykazały porównywalną ekspozycję w osoczu oraz podobną farmakodynamikę lumazyranu jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. W opublikowanej literaturze podaje się, że poziom ekspresji wątrobowych receptorów asjaloglikoproteinowych, tj. receptorów odpowiadających za wychwyty lumazyranu, jest mniejszy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dane niekliniczne wskazują, że może to nie wpływać na jego wychwyty przez wątrobę ani na farmakodynamikę w zakresie dawek terapeutycznych. Kliniczne znaczenie tych danych pozostaje nieznanne.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 60 do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) stwierdzono porównywalną ekspozycję w osoczu oraz zbliżoną farmakodynamikę lumazyranu jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 30 do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wartość  $C_{max}$  była podobna do obserwowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek; w oparciu o ograniczone dane wartość AUC była o 25% wyższa. Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 15 do  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), schyłkową niewydolnością nerek (eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub chorych poddawanych dializom (patrz punkt 4.2). W przypadku poddawanych dializie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, w tej samej kategorii masy ciała, zaobserwowano przemijający wzrost od 3- do 7-krotności  $C_{max}$  oraz od 2- do 3,5-krotności AUC<sub>0-last</sub> (patrz punkt 5.2 w części „Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne”). Stężenia w osoczu maleją jednak poniżej poziomu wykrywalności w ciągu 24-48 godzin podobnie jak u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek.

#### *Dzieci i młodzież*

Dostępne są ograniczone dane dotyczące dzieci poniżej 1. roku życia. U dzieci o masie ciała  $< 20$  kg stężenie lumazyranu  $C_{max}$  było 2-krotnie wyższe z powodu nominalnie wyższej dawki 6 mg/kg mc. i szybszego wchłaniania. Farmakodynamika lumazyranu była porównywalna u dzieci i młodzieży (w wieku od 4 miesięcy do 17 lat) oraz u dorosłych pacjentów pomimo przejściowo wyższych stężeń w osoczu u dzieci o masie ciała  $< 20$  kg z powodu szybkiej dystrybucji lumazyranu, głównie do wątroby.

### *Masa ciała*

Zalecane schematy dawkowania pozwoliły uzyskać nawet 2-krotnie wyższą wartość  $C_{max}$  u dzieci o masie ciała < 20 kg, podczas gdy wartość AUC była podobna w przypadku wszystkich badanych kategorii masy ciała (6,2–110 kg).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych i dotyczących bezpieczeństwa oraz genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U szczurów, ale nie u małp, zaobserwowano mikroskopowe zmiany w wątrobie (np. wakuolizację hepatocytów, mitozę i kariomegalie), którym towarzyszył spadek stężenia fibrynogenu w osoczu oraz inne zmiany w wynikach badań laboratoryjnych. Przyczyna tej wyraźnej swoistości względem gryzoni nie została poznana, a znaczenie tej obserwacji dla ludzi pozostaje niejasne.

Lumazyran nie miał niepożądanego wpływu na płodność u samców ani samic, a także na rozwój pre- i postnatalny u szczurów. W badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu u szczurów i królików zaobserwowano zaburzenia w układzie kostnym, ale przy wysokiej ekspozycji wielokrotnie przekraczającej ekspozycję w przypadku dawek terapeutycznych stosowanych u ludzi. Wartości NOAEL były mniej więcej od 20- do 70-krotnie wyższe (na podstawie ekspozycji miesięcznych).

Badanie toksyczności mające na celu ustalenie zakresu dawki u noworodków szczurów nie wykazało zwiększonej wrażliwości młodych szczurów na toksykologię ani farmakologię lumazyranu przy ekspozycji 2-krotnie wyższej w porównaniu z ekspozycją u ludzi po podaniu dawki terapeutycznej (na podstawie ekspozycji miesięcznych).

Nie wykazano zwiększonej częstości występowania nowotworów u transgenicznych myszy Tg-rasH2 po wielokrotnym, comiesięcznym podawaniu lumazyranu przez 26 tygodni w dawkach wynoszących 150, 500 lub 1500 mg/kg mc.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Wodorotlenek sodu (regulator pH)

Kwas fosforowy (regulator pH)

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po otwarciu fiolki.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Fiolkę przechowywać w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka szklana z korkiem gumowym powlekanym fluoropolimerem oraz aluminiowym kapslem typu flip-off. Każda fiolka zawiera 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkt leczniczy jest gotowy do użycia i przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wyłącznie do stosowania podskórnego.

- Przed podaniem przygotować materiały niedołączone do opakowania, które są potrzebne do podania leku, tj. sterylną strzykawkę (o pojemności 0,3 ml, 1 ml lub 3 ml), igłę o rozmiarze 18 G oraz igłę o rozmiarze 25 G do 31 G.
- Wymaganą objętość produktu leczniczego Oxlumo należy obliczyć na podstawie zalecanej dawki w zależności od masy ciała (patrz punkt 4.2).
- Do pobrania produktu leczniczego Oxlumo z fiolki należy użyć igły o rozmiarze 18 G. Fiolkę należy trzymać pionowo lub lekko przechyloną, a igłę ustawić tak, aby jej płaska krawędź była skierowana w dół.
- Jeżeli objętość jest mniejsza niż 0,3 ml, zaleca się stosowanie sterylnej strzykawki o pojemności 0,3 ml.
- Produkt leczniczy należy podać przeznaczoną do wstrzyknięcia podskórnego sterylną igłą o rozmiarze od 25 G do 31 G i długości 13 mm lub 16 mm.
- Uwaga: Nie należy pobierać tego produktu leczniczego przez igłę o rozmiarze 25 G do 31 G.
- Strzykawek, igieł transferowych oraz igieł iniekcyjnych można użyć tylko raz.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1496/001

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2020 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**



## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu leczniczego w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO TEKTUROWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań  
lumazyran

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każdy ml roztworu zawiera lumazyran sodowy w ilości odpowiadającej 189 mg lumazyranu.

Każda fiolka zawiera 94,5 mg lumazyranu w 0,5 ml.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze:  
Wodorotlenek sodu  
Kwas fosforowy  
Woda do wstrzykiwań  
Więcej informacji — patrz ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

roztwór do wstrzykiwań  
94,5 mg/0,5 ml  
1 fiolka

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Wyłącznie do jednorazowego użytku.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Fiolkę przechowywać w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1496/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Oxlumo

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań  
lumazyran

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Podanie podskórne

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

94,5 mg/0,5 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lumazyran

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Oxlumo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Oxlumo
3. Jak podawać lek Oxlumo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Oxlumo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Oxlumo i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest lek Oxlumo

Lek Oxlumo zawiera substancję czynną o nazwie lumazyran.

##### W jakim celu stosuje się lek Oxlumo

Lek Oxlumo jest stosowany w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (PH1) u dorosłych i dzieci w każdym wieku.

##### Czym jest PH1

PH1 to rzadka choroba, w której wątroba wytwarza nadmierne ilości substancji zwanych szczawianami. Nerki usuwają szczawiany z organizmu poprzez wydalanie ich z moczem. U osób z PH1 w nerkach może dochodzić do odkładania się złogów szczawianów, co prowadzi do kamicy nerkowej i może doprowadzić do pogorszenia czynności nerek. Złogi szczawianów mogą również uszkadzać inne części ciała, takie jak oczy, serce, skóra i kości. Jest to tak zwana oksaloza (szczawianica).

##### Jak działa lek Oxlumo

Lumazyran stanowiący substancję czynną leku Oxlumo zmniejsza ilość enzymu o nazwie oksydaza glikolanowa, który produkowany jest w wątrobie. Oksydaza glikolanowa to jeden z enzymów uczestniczących w wytwarzaniu szczawianów. Zmniejszenie ilości tego enzymu sprawia, że wątroba wytwarza mniejszą ilość szczawianów, a ich stężenie w moczu i krwi również spada. Może to pomóc ograniczyć skutki choroby.



## 2. Informacje ważne przed podaniem leku Oxlumo

### Kiedy nie wolno podawać leku Oxlumo:

- jeśli pacjent ma ciężkie uczulenie na lumazyran lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku należy omówić to z lekarzem.

Lekarz może kontrolować, czy u pacjenta występują objawy przedmiotowe kwasicy metabolicznej (gromadzenia się kwasu w organizmie).

### Lek Oxlumo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

### Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku. Lekarz zadecyduje o tym, czy pacjentka powinna przyjmować lek Oxlumo, po rozważeniu oczekiwanych korzyści dla pacjentki, a także ryzyka dla płodu.

### Karmienie piersią

Ten lek może przenikać do mleka ludzkiego i może wpływać na dziecko. Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna poradzić się lekarza przed przyjęciem tego leku. Lekarz pomoże podjąć decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie leku Oxlumo.

### Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek miał wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

### Lek Oxlumo zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## 3. Jak podawać lek Oxlumo

### W jakiej dawce podawać lek Oxlumo

Dawkę leku podawaną pacjentowi ustala lekarz. Dawka ta zależy od masy ciała pacjenta. Lekarz dostosowuje dawkę do zmian w masie ciała pacjenta.

Pierwsze dawki (dawki nasycające) są podawane raz w miesiącu przez 3 miesiące. Następnie po upływie miesiąca od podania ostatniej dawki nasycającej rozpoczyna się podawanie dawek podtrzymujących.

#### Masa ciała poniżej 10 kg

- Dawki nasycające: 6 mg na kilogram masy ciała, podawane raz w miesiącu przez 3 miesiące.
- Dawki podtrzymujące: 3 mg na kilogram masy ciała, podawane raz w miesiącu.

#### Masa ciała od 10 kg do mniej niż 20 kg

- Dawki nasycające: 6 mg na kilogram masy ciała, podawane raz w miesiącu przez 3 miesiące.
- Dawki podtrzymujące: 6 mg na kilogram masy ciała, podawane raz na 3 miesiące.

#### Masa ciała 20 kg lub więcej

- Dawki nasycające: 3 mg na kilogram masy ciała, podawane raz w miesiącu przez 3 miesiące.
- Dawki podtrzymujące: 3 mg na kilogram masy ciała, podawane raz na 3 miesiące.

### **Jak podawać lek Oxlumo**

Lek podawany jest pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę.

- Lek jest podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych w okolicy brzucha, a w niektórych przypadkach w ramię lub udo. Każde wstrzyknięcie podawane jest w inne miejsce.
- W zależności od dawki może być konieczne podanie więcej niż jednego wstrzyknięcia podskórnego.
- Lekarz lub pielęgniarka nie wykona wstrzyknięcia w obszarach pokrytych bliznami, zaczerwienionych, zajętych stanem zapalnym lub obrzękiem.

### **Podanie większej niż zalecana dawki leku Oxlumo**

W mało prawdopodobnym przypadku podania przez lekarza lub pielęgniarkę zbyt dużej dawki (przedawkowania) zbadają oni, czy u pacjenta występują działania niepożądane.

### **Pominięcie podania dawki leku Oxlumo**

W przypadku pominięcia dawki leku Oxlumo należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką, aby dowiedzieć się, kiedy należy przyjąć kolejną dawkę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas przyjmowania leku Oxlumo mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

**Bardzo często** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- Zaczerwienienie, ból, swędzenie, obrzęk, dyskomfort, zmiany zabarwienia skóry, guzek, stwardnienie, wysypka, siniak lub złuszczenie się skóry w miejscu wstrzyknięcia (reakcja w miejscu wstrzyknięcia).
- Ból lub uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu (ból brzucha).

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Oxlumo**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i fiolce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek ten jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Należy zużyć niezwłocznie po otwarciu fiolki.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Fiolkę przechowywać w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Leki, których się już nie używa, zostaną usunięte przez lekarza lub pielęgniarkę. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Oxlumo

- Substancją czynną leku jest lumazyran.
- Każda fiolka zawiera lumazyran sodowy w ilości odpowiadającej 94,5 mg lumazyranu.
- Pozostałe składniki to: woda do wstrzykiwań, wodorotlenek sodu i kwas fosforowy (patrz punkt 2 w części „Lek Oxlumo zawiera sól”).

### Jak wygląda lek Oxlumo i co zawiera opakowanie

Lek ten jest klarownym (od bezbarwnego do żółtego zabarwienia) roztworem do wstrzykiwań podskórnych.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę do jednorazowego użytku z 0,5 ml roztworu.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### 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@genesispharmagroup.com

#### Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Tel: +357 22765715  
medinfo@genesispharmagroup.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@genesispharmagroup.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 5813 652  
medinfo@genesispharmagroup.com

**Ireland**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

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

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR.**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

**Instrukcja użycia**

Wyłącznie do stosowania podskórnego.

- Przygotować materiały niedołączone do opakowania, które są potrzebne do podania leku, tj. sterylną strzykawkę (o pojemności 0,3 ml, 1 ml lub 3 ml), igłę o rozmiarze 18 G oraz igłę o rozmiarze 25 G do 31 G.

- Obliczyć wymaganą objętość leku Oxlumo na podstawie zalecanej dawki zależnej od masy ciała. Jeśli dawka jest większa niż 0,5 ml, konieczne jest użycie więcej niż jednej fiolki. Maksymalna objętość pojedynczego wstrzyknięcia wynosi 1,5 ml. Jeśli potrzebna jest dawka większa niż 1,5 ml, konieczne może być wykonanie więcej niż jednego wstrzyknięcia podskórnego.
- Aby pobrać lek Oxlumo, trzymać fiolkę pionowo lub lekko przechyloną, a igłę ustawić tak, aby jej płaska krawędź była skierowana w dół.
- Trzymając igłę i strzykawkę skierowane pionowo w górę, ostukać strzykawkę w celu przemieszczenia wszelkich pęcherzyków powietrza do góry. Gdy pęcherzyki powietrza są u góry, delikatnie popchnąć tłok, aby usunąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki. Upewnić się, że w strzykawce nadal znajduje się prawidłowa ilość leku.
- Podać lek przeznaczoną do wstrzyknięcia podskórnego sterylną igłą o rozmiarze od 25 G do 31 G i długości 13 mm lub 16 mm. Jeżeli objętość jest mniejsza niż 0,3 ml, zaleca się stosowanie sterylnej strzykawki o pojemności 0,3 ml.
- Uwaga: Nie pobierać leku przez igłę o rozmiarze 25 G do 31 G. W przypadku stosowania strzykawek o pojemności 0,3 ml (do podawania insuliny) nie należy usuwać pęcherzyków powietrza ze strzykawki.
- Wstrzyknięcie można podać w brzuch, w ramię lub w udo. Należy rozważyć rotację miejsc wstrzykiwania. Nie podawać leku do tkanki bliznowatej ani w obszarach, które są zaczerwienione, zajęte stanem zapalnym lub obrzękiem.
- Uwaga: W trakcie wykonywania wstrzyknięć podskórnych w brzuch należy unikać obszaru wokół pępka o średnicy 2,0 cm.
- Oczyszczyć docelowy obszar wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem i poczekać do całkowitego wyschnięcia.
- Zastosować prawidłową technikę wykonywania wstrzyknięcia. Nie wprowadzać igły do żyły ani mięśnia.
- Wprowadzić igłę pod kątem prostym (90 stopni), aby podać lek tuż pod skórę. U pacjentów z niedużą ilością tkanki podskórnej igłę należy wprowadzać pod kątem 45 stopni.
- Nie naciskać tłoka w trakcie nakłuwania skóry. Po wprowadzeniu igły w skórę puścić fałd skóry, a następnie powoli podać dawkę ze stałą szybkością. Po podaniu leku poczekać co najmniej 5 sekund przed wycofaniem igły ze skóry. W razie konieczności miejsce wstrzyknięcia ucisnąć lekko gazą lub wacikiem. Nie nakładać ponownie nasadki igły.
- Uwaga: Po wprowadzeniu igły nie aspirować, aby nie spowodować uszkodzenia tkanki, wystąpienia krwiaka czy sińca.
- Jeżeli konieczne jest wykonanie więcej niż jednego wstrzyknięcia w celu podania pojedynczej dawki leku Oxlumo, miejsca wstrzyknięć powinny być oddalone od siebie o co najmniej 2 cm.
- Fiolki można użyć tylko raz. Po podaniu dawki pozostałości leku w fiolce należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.
- Strzykawki, igły transferowe oraz igły iniekcyjne można używać tylko raz. Wszelkie zużyte strzykawki i igły należy usuwać zgodnie z lokalnymi wymogami.