LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää lumasiraaninatriumia määrän, joka vastaa 189 mg:aa lumasiraania.

Yhdessä injektiopullossa on 94,5 mg lumasiraania 0,5 ml:ssa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas liuos, jonka väri vaihtelee värittömästä keltaiseen (pH noin 7; osmolaalisuus 240–360 mOsm/kg).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Oxlumo on tarkoitettu tyypin 1 primaarisen hyperoksalurian (PH1) hoitoon kaikille ikäryhmille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavalla ja sitä valvovalla lääkärillä on oltava kokemusta hyperoksalurian hoidosta.

<u>Annostus</u>

Oxlumo annetaan ihonalaisena injektiona.

Suositeltu Oxlumo-valmisteen annos koostuu alkuannoksista, jotka annetaan kerran kuukaudessa kolmen annoksen ajan, minkä jälkeen annetaan ylläpitoannokset taulukossa 1 esitetyllä tavalla alkaen kuukausi viimeisen alkuannoksen jälkeen. Annostus perustuu potilaan painoon.

Potilaalle annettava annos (mg) ja tilavuus (ml) lasketaan seuraavasti:

Potilaan paino (kg) × annos (mg/kg) = annettava kokonaismäärä (mg) lääkevalmistetta.

Kokonaismäärä (mg) jaettuna pitoisuudella (189 mg/ml) = injektiona annettava lääkevalmisteen kokonaistilavuus (ml).

Taulukko 1: Oxlumo-valmisteen painoon perustuva annosteluohjelma

Paino	Alkuannos	Ylläpitoannos (alkaen kuukausi viimeisen alkuannoksen jälkeen)
alle 10 kg	6 mg/kg kerran kuukaudessa 3 annoksen ajan	3 mg/kg kerran kuukaudessa, alkaen kuukausi viimeisen alkuannoksen jälkeen
10 kg tai enemmän, mutta alle 20 kg	6 mg/kg kerran kuukaudessa 3 annoksen ajan	6 mg/kg kerran 3 kuukaudessa (neljännesvuosittain), alkaen kuukausi viimeisen alkuannoksen jälkeen
20 kg tai enemmän	3 mg/kg kerran kuukaudessa 3 annoksen ajan	3 mg/kg kerran 3 kuukaudessa (neljännesvuosittain), alkaen kuukausi viimeisen alkuannoksen jälkeen

Hemodialyysissä olevat potilaat
Anna Oxlumo hemodialyysin jälkeen, jos se annetaan dialyysipäivinä.

Annoksen unohtuminen
Jos annos viivästyy tai unohtuu, lääkitys pitää antaa mahdollisimman pian. Määrätyllä kuukausittaisella tai neljännesvuosittaisella annoksella tulee jatkaa viimeksi annetusta annoksesta.

Erityisryhmät

Iäkkäät
Iältään 65-vuotiaiden tai sitä vanhempien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta
Oxlumo-valmistetta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan kokonaisbilirubiini on tilapäisesti koholla (kokonaisbilirubiini 1,0–1,5 kertaa yli normaaliarvojen ylärajan). Keskivaikeasta tai vaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoidossa on oltava varovainen (katso kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta
Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) < 90 ml/min/1,73 m^2), mukaan lukien loppuvaiheen munuaissairaus, tai jos potilas on dialyysissä. Dataa on rajallisesti saatavilla potilaista, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus tai jotka ovat dialyysissä, ja näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta (katso kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Tietoa on saatavilla niukasti alle 1 vuoden ikäisistä potilaista. Näiden potilaiden hoidossa on oltava varovainen (katso kohta 5.2).

Antotapa

Ainoastaan ihon alle.

Tämä lääkevalmiste toimitetaan käyttövalmiina liuoksena kertakäyttöisessä injektiopullossa.

- Tarvittava Oxlumo-tilavuus lasketaan painoon perustuvan suositellun annoksen perusteella taulukossa 1 esitetyllä tavalla.
- Jos annos on yli 0,5 ml (94,5 mg), tarvitaan useampi kuin yksi injektiopullo.
- Suurin sallittu yhdellä kertaa injisoitava tilavuus on 1,5 ml. Jos tarvittava annos on yli 1,5 ml, potilaalle on annettava useita injektioita (kokonaisannos jaetaan ruiskuihin tasan siten, että jokaisen injektion tilavuus on suunnilleen sama) injektiotilavuudesta pistoskohtaan mahdollisesti aiheutuvien epämiellyttävien tuntemusten minimoimiseksi.
- Lääkevalmisteen kulkeutumista neulan kärkeen ennen neulan viemistä ihon alle tulee välttää.
- Tämä lääkevalmiste on injisoitava ihon alle vatsan alueelle, olkavarteen tai reiteen.

- Seuraavien injektioiden tai annosten antamisessa suositellaan pistoskohtien vaihtelua.
- Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa arpikudokseen eikä alueille, joilla esiintyy punoitusta, tulehdusta tai turvotusta.

Oxlumo-valmisteen antajan on oltava terveydenhuollon ammattilainen. Lääkevalmisteen antamista edeltävää valmistelua koskevia ohjeita on kohdassa 6.6.
Käyttöohjeet ovat vain terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetuissa tiedoissa pakkausselosteen lopussa.

4.3 Vasta-aiheet

Vaikea-asteinen yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikea tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta

Lumasiraanihoito lisää plasman glykolaattipitoisuutta, mikä voi lisätä aineenvaihdunnallisen asidoosin ilmenemisen tai pahenemisen riskiä vaikeasta tai loppuvaiheen munuaissairaudesta kärsivillä potilailla. Näitä potilaita on siksi seurattava aineenvaihdunnallisen asidoosin merkkien ja oireiden varalta.

Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta

Keskivaikeasta tai vaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla teho on potentiaalisesti heikentynyt. Siksi tehoa on seurattava näiden potilaiden tapauksessa (katso osa 5.2).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Natrium
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per millilitra, eli sen voidaan sanoa olevan “natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty (ks. kohta 5.2).

Samanaikainen käyttö pyridoksiinin kanssa

Pyridoksiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut merkitsevästi lumasiraanin farmakodynamiikkaan tai farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja lumasiraanin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haittavaikutuksia lisääntymistoksisuuden osalta (ks. kohta 5.3). Oxlumo-valmisteen käyttöä raskauden aikana voi harkita ottaen huomioon hoidon oletettavat terveyshyödyt äidille ja mahdolliset riskit sikiölle.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö lumasiraani ja/tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.
Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Oxlumo-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Lumasiraanin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja saatavilla. Eläinkokeissa ei havaittu urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Oxlumo-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat pistoskohdan reaktio (35 %) ja vatsakipu (16 %).

Haittavaikutustaulukko

Lumasiraaniin liittyvät kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja spontaanisti raportoidut haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa. Haittavaikutukset on koodattu suositelluilla termeillä MedDRA-elinjärjestelmäluokkien mukaan ja esitetty yleisyyden mukaisesti. Haittavaikutusten yleisyysluokat ovat: Hyvin yleinen (≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000); hyvin harvinainen (< 1/10 000); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys[a]	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu[b]	Hyvin yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan reaktio[c]	Hyvin yleinen

[a] Haittavaikutus ilmoitettiin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.
[b] Sisältää vatsakivun, ylävatsakivun, alavatsakivun, epämukavan tunteen vatsassa sekä vatsan arkuuden.
[c] Sisältää pistoskohdan reaktion, pistoskohdan punoituksen, pistoskohdan kivun, pistoskohdan kutinan, pistoskohdan turvotuksen, epämukavan tunteen pistoskohdassa, pistoskohdan värimuutokset, pistoskohdan kyhmyn, pistoskohdan kovettuman, pistoskohdan ihottuman, pistoskohdan mustelmat, pistoskohdan hematooman sekä pistoskohdan ihon hilseilyn.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Pistokohdan reaktiot
Lumelääkekontrolloiduissa ja avoimissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin pistokohdan reaktioita 34 potilaalla 98:sta (34,7 %). Yleisimmin raportoituja oireita olivat punoitus, turvotus, kipu, hematooma, kutina ja värimuutokset. Suurin osa pistokohdan reaktioista alkoi antopäivänä, < 2 % pistokohdan reaktioista ilmeni 5 päivää lääkevalmisteen antamisen jälkeen tai myöhemmin. Pistokohdan reaktiot olivat yleensä lieviä, kahdessa päivässä häviäviä, eivätkä ne johtaneet hoidon keskeytykseen tai lopettamiseen.

Vatsakipu
Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa raportoitiin vatsakipua 1 potilaalla 13:sta (7,7 %) lumelääkkeellä hoidetusta potilaasta ja 4:llä 26:sta (15,4 %) lumasiraanilla hoidetusta potilaasta. Lumelääkekontrolloiduissa ja avoimissa kliinisissä tutkimuksissa 16 potilasta 98:sta (16,3 %) raportoi vatsakipua, mukaan lukien ylä- ja alavatsakipua, epämukavaa tunnetta vatsassa tai vatsan arkuutta. Useimmat tapahtumat ovat olleet lieviä, ohimeneviä ja hoidotta häviäviä. Mitkään niistä eivät ole johtaneet hoidon keskeytykseen.

Pitkäaikainen turvallisuus

ILLUMINATE-A- ja ILLUMINATE-B-tutkimusten avoimessa jatkovaiheessa (hoidon mediaanikesto 55 kuukautta ja 55,5 kuukautta) todettu lumasiraanin turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen lumasiraanin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Pediatriset potilaat

Lumasiraanin turvallisuusprofiili oli samanlainen PH1:tä sairastavilla pediatrisilla potilailla (ikä 4 kuukaudesta 17 vuoteen) ja aikuispotilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa suositellaan potilaan lääketieteellisesti perusteltua seurantaa haittavaikutusten oireiden tai löydösten havaitsemiseksi ja asiaankuuluvan oireenmukaisen hoidon aloittamista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16AX18

Vaikutusmekanismi

Lumasiraani on kaksijuosteinen pieni interferoiva ribonukleiinihappo (siRNA), joka alentaa glykolaattioksidaasientsyymin (GO-entsyymin) pitoisuuksia vaikuttamalla hydroksihappo-oksidaasi 1-geenin (*HAO1-geenin*) lähettiribonukleiinihappoon (mRNA) maksasoluissa RNA-interferenssillä. Alentuneet GO-entsyymipitoisuudet vähentävät käytettävissä olevaa glyoksylaattia, joka on oksalaatin tuotannon substraatti. Tämä alentaa oksalaattipitoisuutta virtsassa ja plasmassa, mikä on perimmäinen syy sairauden ilmentymille PH1-potilailla. Koska GO-entsyymi sijaitsee ylävirtaan viallisesta alaniini-glyoksylaattiaminotransferaasientsyymistä (AGT-entsyymistä), joka aiheuttaa PH1:tä, lumasiraanin toimintamekanismi on riippumaton taustalla olevasta *AGXT*-geenin mutaatiosta.

Immunogeenisuus

PH1:tä sairastavista potilaista ja terveistä vapaaehtoisista, joille annettiin Oxlumo-valmistetta kliinisissä tutkimuksissa, 7 henkilöä 120:stä (5,8 %) sai positiivisen tuloksen lääkevasta-ainetestissä. Lääkevasta-ainetitterit olivat matalia ja yleensä ohimeneviä, eikä lääkevasta-aineiden vaikutuksesta farmakokineettiseen profiiliin, tehoon tai turvallisuuteen havaittu näyttöä. Tiedot ovat yhä kuitenkin rajallisia.

Kliininen teho

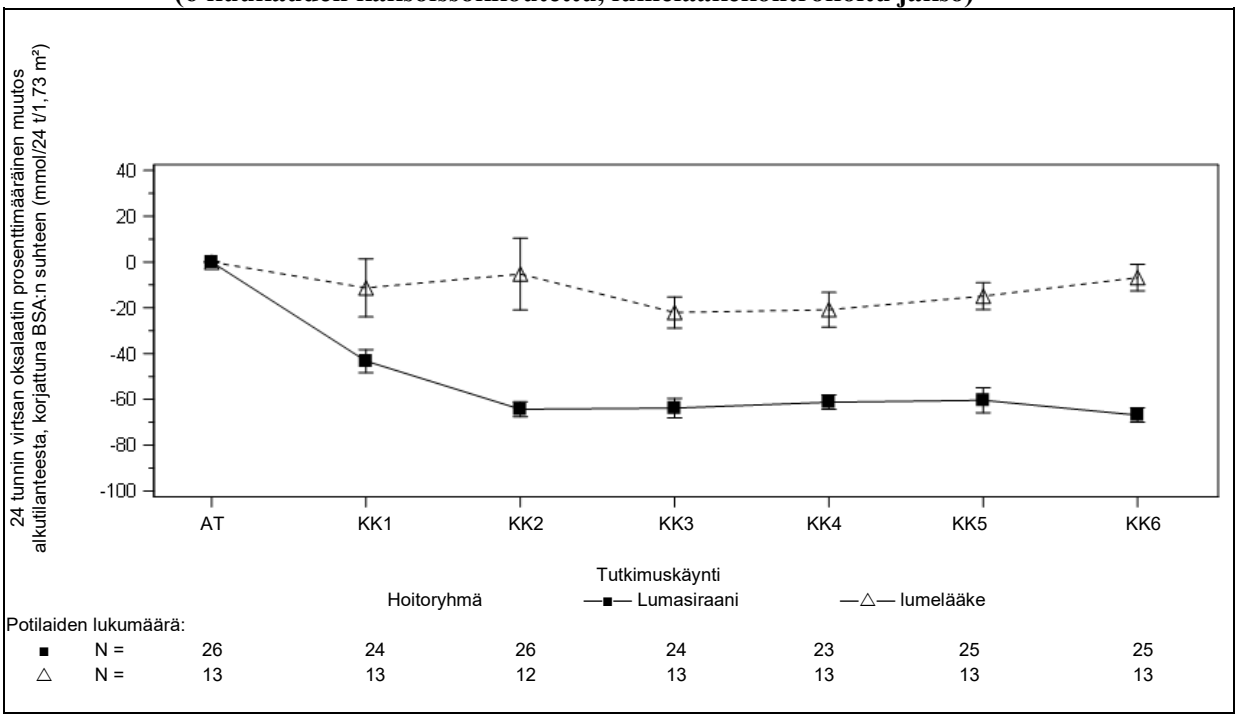
Lumasiraanin tehoa tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa vähintään 6 vuoden ikäisillä PH1-potilailla (ILLUMINATE-A), yksihaaraisessa kliinisessä tutkimuksessa alle 6 vuoden ikäisillä PH1-potilailla (ILLUMINATE-B) sekä yksihaaraisessa kliinisessä tutkimuksessa pediatrisilla ja aikuisilla PH1-potilailla, joilla on edennyt munuaissairaus, mukaan lukien hemodialyysissä olevat potilaat (ILLUMINATE-C).

ILLUMINATE-A
Yhteensä 39 PH1-potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan ihonalaisia lumasiraaniannoksia tai lumelääkettä 6 kuukautta kestäneen kaksoissokkoutetun, lumelääkekontrolloidun jakson ajan. Tutkimukseen otettiin mukaan vähintään 6 vuoden ikäisiä potilaita, joiden eGFR oli ≥ 30 ml/min/1,73 m², ja heille annettiin kolme 3 mg/kg:n alkuannosta lumasiraania tai lumelääkettä kerran kuukaudessa, minkä jälkeen annettiin neljännesvuosittaisia 3 mg/kg:n ylläpitoannoksia lumasiraania tai lumelääkettä (ks. kohta 4.2). 6 kuukautta kestäneen kaksoissokkoutetun hoitojakson jälkeen potilaat, mukaan lukien ne, joille oli alun perin annettu lumelääkettä, siirtyivät jatkovaiheeseen, jossa annettiin lumasiraania enintään 54 kuukauden ajan. Kokonaisaltistus lumasiraanille oli 165,7 potilasvuotta.

6 kuukautta kestäneen kaksoissokkoutetun, lumelääkekontrolloidun jakson aikana 26 potilasta sai lumasiraania ja 13 lumelääkettä. Potilaiden ian mediaani oli ensiannoksen antohetkellä 14,9 vuotta (vaihteluväli 6,1–61 vuotta); 66,7 % heistä oli miehiä ja 76,9 % valkoihoisia. Kehon pinta-alan suhteen korjatun 24 tunnin virtsan oksalaattierityksen mediaani oli alkutilanteessa 1,72 mmol/24 h/1,73 m², virtsan kertanäytteen oksalaatti- kreatiniinisuhteen mediaani oli alkutilanteessa 0,21 mmol/mmol ja plasman oksalaattipitoisuuden mediaani oli alkutilanteessa 13,1 µmol/L. Yhteensä 33,3 %:lla potilaista munuaisten toiminta oli normaali (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), 48,7 %:lla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR 60 – < 90 ml/min/1,73 m²) ja 18 %:lla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 30 – < 60 ml/min/1,73 m²). Tutkimukseen mukaan otetuista potilaista 84,6 % raportoi alkutilanteessa kokeneensa aiemmin oireisia munuaiskivitapahtumia ja 53,8 % nefrokalsinoosia. Hoitohaarat tasapainotettiin alkutilanteessa ian, virtsan oksalaattipitoisuuden ja eGFR:n suhteen.

Ensisijainen päätetapahtuma oli 24 tunnin virtsan oksalaattierityksen prosenttimääräinen alenema alkutilanteeseen verrattuna, kehon pinta-alan suhteen korjattuna ja kuukausien 3–6 keskiarvona ilmaistuna. Lumasiraani liittyi tilastollisesti merkitsevään 65,4 %:n alenemaan kehon pinta-alan suhteen korjatussa 24 tunnin virtsan oksalaattipitoisuudessa verrattuna 11,8 %:n alenemaan lumelääkeryhmässä, mikä tarkoitti 53,5 %:n eroa (95 %:n CI: 44,8, 62,3; p < 0,0001). Yhdenmukaisesti ensisijaisen päätetapahtuman kanssa kuukauden 6 kohdalla havaittiin lumasiraanihaarassa 60,5 %:n alenema virtsan kertanäytteen oksalaatti-kreatiniinisuhteessa verrattuna 8,5 %:n kasvuun lumelääkehaarassa. Lisäksi lumasiraanilla hoidetuilla potilailla ilmeni nopea ja kestävä alenema kehon pinta-alan suhteen korjatussa 24 tunnin virtsan oksalaattipitoisuudessa, kuten kuvasta 1 ilmenee.

Kuva 1: ILLUMINATE-A: 24 tunnin virtsan oksalaattipitoisuuden prosenttimääräinen muutos alkutilanteesta kuukausittain, korjattuna kehon pinta-alan suhteen (6 kuukauden kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu jakso)



Lyhenteet: AT = alkutilanne; BSA = kehon pinta-ala; KK = kuukausi; SEM = keskiarvon keskivirhe.
Tulokset on esitetty prosenttimääräisen muutoksen keskiarvona (±SEM) alkutilanteeseen nähden.

Kuukauden 6 kohdalla suurempi osuus lumasiraanilla hoidetuista potilaista saavutti normaalin tai lähes normaalin 24 tunnin virtsan oksalaattipitoisuuden kehon pinta-alan suhteen korjattuna (≤ 1,5 × ULN) lumelääkkeillä hoidettuihin potilaisiin verrattuna, kuten taulukosta 3 ilmenee.

Taulukko 3: ILLUMINATE-A: Toissijaisten päätetapahtumien tulokset 6 kuukautta kestäneen kaksoissokkoutetun, lumelääkekontrolloidun jakson osalta

Päätetapahtumat	Lumasiraani (N = 26)	Lumelääke (N = 13)	Hoitoero (95 %: n CI)	p-arvo
Niiden potilaiden osuus, joilla 24 tunnin virtsan oksalaattipitoisuus oli ULN: n tasolla tai alle‡	0,52 (0,31; 0,72)§	0 (0; 0,25)§	0,52 (0,23; 0,70)¶	0,001#
Niiden potilaiden osuus, joilla 24 tunnin virtsan oksalaattipitoisuus oli 1,5 × ULN: n tasolla tai alle‡	0,84 (0,64; 0,95)§	0 (0; 0,25)§	0,84 (0,55; 0,94)¶	< 0,0001#
Prosenttimääräinen plasman oksalaattipitoisuuden alenema alkutilanteeseen nähden*Þ	39,8 (2,9)†	0,3 (4,3)†	39,5 (28,9, 50,1)	< 0,0001

Lyhenteet: ULN = normaaliarvojen yläraja; SEM = keskiarvon keskivirhe
Tulokset perustuvat nestekromatografia-tandemmassaspektrometrialla (LC-MS/MS) tehtyyn määritykseen.

* Arvio perustuu prosenttimääräisen aleneman pienimmän neliösumman keskiarvoon kuukausien 3, 4, 5 ja 6 kohdalla, ja siinä on käytetty toistettujen mittausten sekamallia.

† Pienimmän neliösumman keskiarvo (SEM).

‡ ULN = 0,514 mmol/24 h/1,73 m² kehon pinta-alan suhteen korjatulle 24 tunnin virtsan oksalaattipitoisuudelle.

§ 95 %:n CI Clopperin ja Pearsonin tarkkaan luottamusväliin perustuen.

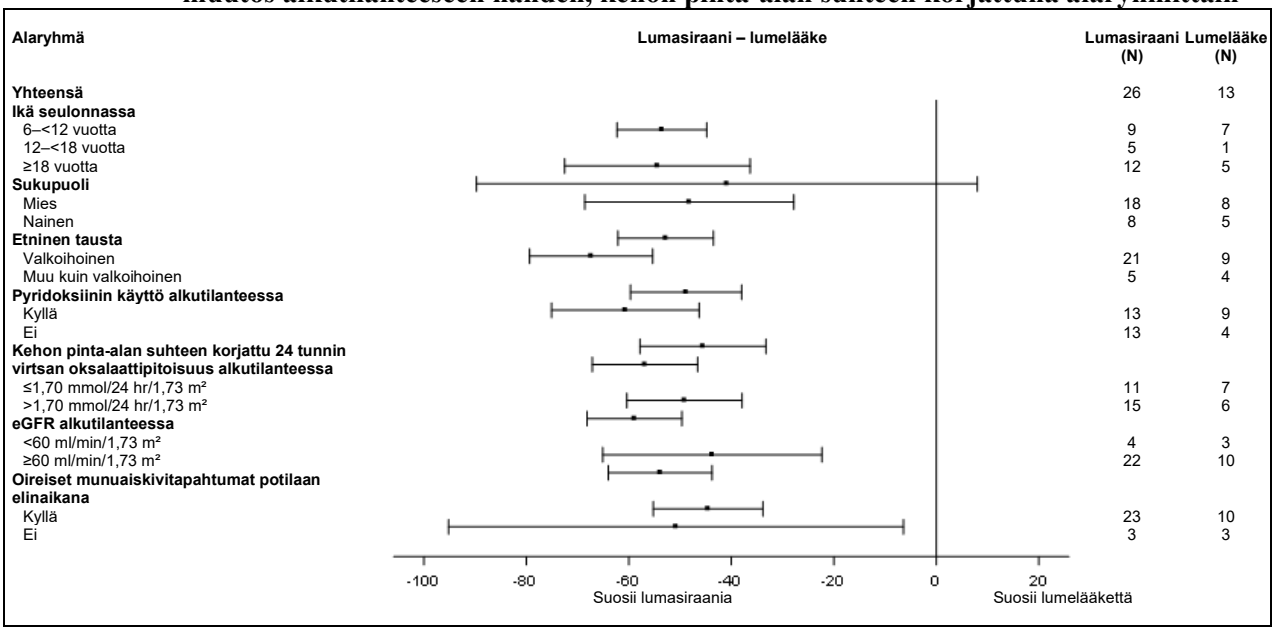
¶ Laskettu Newcomben menetelmällä Wilson-pisteisiin perustuen.

\# p-arvo perustuu alkutilanteen kehon pinta-alan suhteen korjatun 24 tunnin virtsan oksalaattipitoisuuden mukaan ositettuun Cochranin–Mantelin–Haenszelin testiin (≤ 1,70 vs. > 1,70 mmol/24 h/1,73 m²).

Þ Analysoitu lumasiraanilla hoidetulla 23 potilaalla ja lumelääkkeellä hoidetulla 10 potilaalla, joiden alkutilanteen pitoisuudet mahdollistivat aleneman ilmenemisen.

Kehon pinta-alan suhteen korjatun 24 tunnin virtsan oksalaattipitoisuuden alenema alkutilanteeseen nähden oli lumasiraanilla hoidetuilla PH1-potilailla lumelääkkeellä hoidettuihin verrattuna samanlainen kaikissa ennalta määritellyissä alaryhmissä, mukaan lukien iän, sukupuolen, etnisen taustan, munuaisten vajaatoiminnan, alkutilanteessa käytetyn pyridoksiinin (B_6-vitamiinin) ja potilaalla aiemmin ilmenneiden oireisten munuaiskivitapahtumien perusteella määritellyt ryhmät (kuva 2).

Kuva 2: ILLUMINATE-A: 24 tunnin virtsan oksalaattipitoisuuden prosenttimääräinen muutos alkutilanteeseen nähden, kehon pinta-alan suhteen korjattuna alaryhmittäin



Kaksoissokkoutetussa vaiheessa havaitut oksalaattipitoisuuksien alenemat pysyivät yllä, kun lumasiraanihoitoa jatkettiin tutkimuksen enintään 60 kuukautta kestäneessä jatkovaiheessa. eGFR:ää, munuaiskivitapahtumia (raportointi tapahtumina henkilövuotta kohti) ja medullaarista nefrokalsinoosia arvioitiin 6 kuukautta kestäneen kaksoissokkoutetun vaiheen ja jatkovaiheiden aikana yhteensä enintään 60 kuukauden ajan.

eGFR pysyi vakaana lumasiraania saaneilla potilailla. Keskimääräinen vuosimuutos alkutilanteesta enintään 60 kuukautta kestäneen lumasiraanihoidon aikana oli –0,63 ml/min/1,73 m^2/vuosi.

Taulukossa 4 on eritelty munuaiskivitapahtumien määrä potilasvuotta kohden potilailla, jotka satunnaistettiin lumasiraania ja lumelääkettä saavien ryhmiin ILLUMINATE-A-tutkimuksessa.

Taulukko 4: ILLUMINATE-A: Lumasiraani- ja lumelääkeryhmissä raportoitujen munuaiskivitapahtumien määrä potilasvuotta kohden

Ajanjakso	Lumasiraaniryhmän määrä (95 %:n CI)	Lumelääkeryhmän määrä (95 %:n CI)
Suostumuksen antoa edeltävät 12 kuukautta	3,19 (2,57, 3,96)	0,54 (0,26, 1,13)
6 kuukauden kaksoissokkoutettu jakso	1,09 (0,63, 1,88)	0,66 (0,25, 1,76)

Avoimessa jatkovaiheessa annetun enintään 60 kuukautta kestäneen lumasiraanihoidon aikana munuaiskivitapahtumien määrä oli 0,49 potilasvuotta kohti, ja 53,8 prosentilla potilaista ei ollut lainkaan munuaiskivitapahtumia.

Taulukossa 5 on esitetty medullaarista nefrokalsinoosia koskevat tulokset arvioituina munuaisten ultraäänitutkimuksella kuukauden 6 kohdassa suhteessa alkutilanteeseen.

Taulukko 5: ILLUMINATE-A: Potilaat, joilla on medullaarinen nefrokalsinoosi, kaksoissokkoutetun, lumelääkekontrolloidun jakson kuukauden 6 kohdalla suhteessa alkutilanteeseen*

Ajankohta	Hoito (n)	Parempi	Ei muutosta	Huonompi
Kuukausi 6	Lumasiraani (N = 22)	3	19	0
	Lumelääke (N = 12)	0	11	1

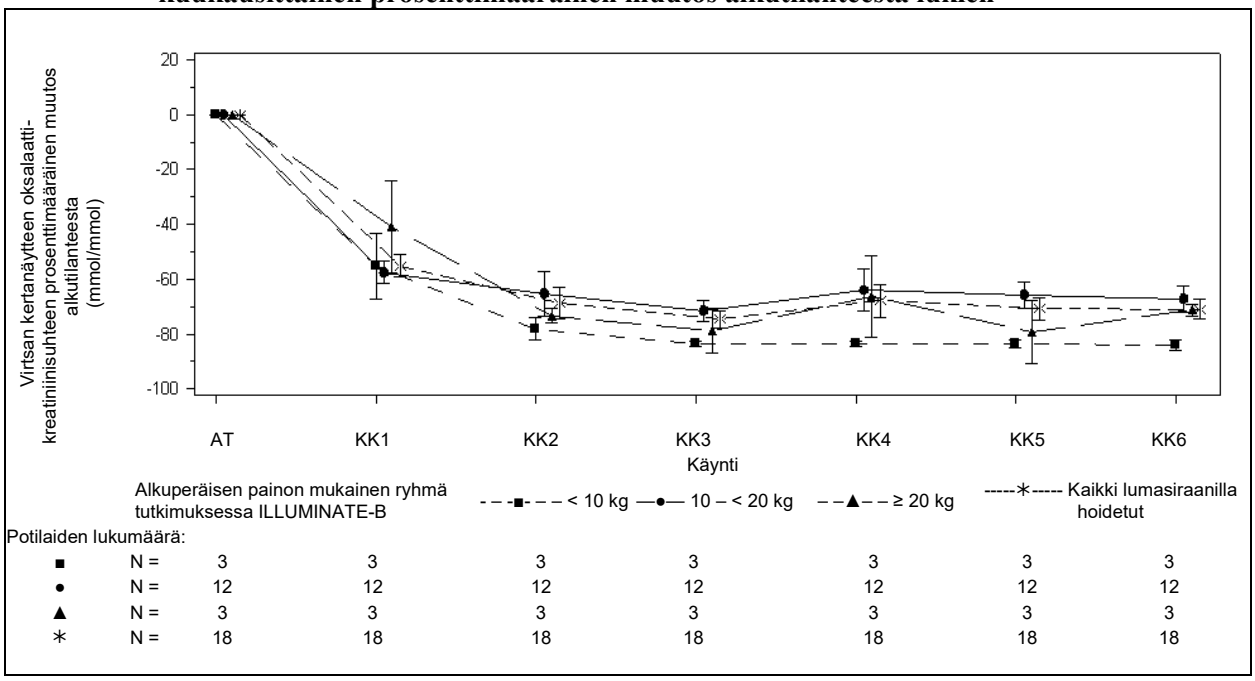
* Arviointi suoritettiin potilaille, joille tehtiin munuaisten ultraäänitutkimus alkutilanteessa ja kyseisenä ajankohtana.

Medullaarisen nefrokalsinoosin arviointi tehtiin vai osalle tutkimuspopulaatiosta (lumasiraani/lumasiraani-ryhmän potilaista 17/26 ja lumelääke/lumasiraani-ryhmän potilaista 6/13 arvioitiin sekä alkutilanteessa että 54 kuukauden jatkovaiheen lopussa). Tässä alaryhmässä havaittiin yleinen paranemisen trendi ajan kuluessa.

ILLUMINATE-B
Yhteensä 18 potilasta otettiin mukaan ja hoidettiin lumasiraanilla käynnissä olevassa, yksihaaraisessa PH1-potilaiden monikeskustutkimuksessa (ILLUMINATE-B). Tutkimukseen otettiin mukaan alle 6 vuoden ikäisiä potilaita, joista vähintään 12 kuukauden ikäisten eGFR oli > 45 ml/min/1,73 m² ja alle 12 kuukauden ikäisten seerumin kreatiniini oli normaali. Kuuden kuukauden kohdalla suoritetussa ensisijaisessa analyysissä 3 potilaan paino oli alle 10 kg, 12 potilaan paino oli 10 kg tai enemmän, mutta alle 20 kg, ja 3 potilaan paino oli 20 kg tai enemmän. Potilaiden iän mediaani oli ensiannoksen antohetkellä 51,4 kuukautta (vaihteluväli 4–74 kuukautta); 55,6 % heistä oli tyttöjä ja 88,9 % valkoihoisia. Virtsan kertanäytteen oksalaatti-kreatiniinisuhteen mediaani oli alkutilanteessa 0,47 mmol/mmol. Kuuden kuukauden ensisijaisen analyysijakson jälkeen potilaat siirtyivät jatkovaiheeseen, jossa he saivat lumasiraania enintään 60 kuukautta. Kokonaisaltistus lumasiraanille oli 83,2 potilasvuotta.

Kuukauden 6 kohdalla virtsan kertanäytteen oksalaatti-kreatiniinisuhde oli alentunut lumasiraanilla hoidetuilla potilailla 72 % (95 %:n CI: 66,4, 77,5) alkutilanteeseen nähden (kuukausien 3–6 keskiarvona ilmaistuna), mikä oli ensisijainen päätetapahtuma. Lumasiraani liittyi virtsan kertanäytteen oksalaatti-kreatiniinisuhteen nopeaan ja kestävään alenemaan (kuva 3), ja alenema toistui samanlaisena kaikissa painoryhmissä. Prosenttimääräinen alenema virtsan oksalaattierityksessä pysyi yllä lumasiraanihoidon jatkuessa kuukauteen 60 asti, jolloin virtsan kertanäytteen oksalaatti-kreatiniinisuhde oli alentunut keskimäärin 74,5 % (4,25) (SEM) alkutilanteeseen nähden, ja tämä hoitovaikutus oli yhdenmukainen ILLUMINATE A:n tietojen kanssa.

Kuva 3: ILLUMINATE-B: Virtsan kertanäytteen oksaalatti-kreatiniinisuhteen kuukausittainen prosenttimääräinen muutos alkutilanteesta lukien



Kuukauden 6 kohdalla yhdeksällä potilaalla 18:sta virtsan kertanäytteen oksalaatti-kreatiniinisuhde oli lähes normalisoitunut (≤ 1,5 × ULN), mukaan lukien 1 potilas, jolla pitoisuus normalisoitui (≤ ULN). Kuukauden 12 kohdalla kymmenellä potilaalla 18:sta virtsan kertanäytteen oksalaatti-kreatiniinisuhde oli lähes normalisoitunut (≤ 1,5 × ULN), mukaan lukien 2 potilasta, joilla pitoisuus normalisoitui (≤ ULN).

Lisäksi alkutilanteen ja kuukauden 6 (kuukausien 3–6 keskiarvo) välillä plasman oksalaattipitoisuus aleni keskimäärin 31,7 % (95 %:n CI: 23,9; 39,5). Ensisijaisen analyysijakson aikana havaitut plasman alentuneet oksalaattipitoisuudet pysyivät yllä lumasiraanihoidon jatkuessa kuukauteen 60 asti, ja keskimääräinen alenema oli 24,8 % (95 %:n CI: 15,7; 59,5) kuukauden 60 kohdalla.

eGFR pysyi vakaana kaikilla potilailla, joilla annostus jatkui. eGFR:n keskimääräinen vuosimuutos alkutilanteesta enintään 60 kuukautta kestäneen lumasiraanihoidon aikana oli 0,26 ml/min/1,73 m^2/vuosi.

Raportoitujen munuaiskivitapahtumien määrä henkilövuotta kohden 12 kuukauden jaksolla ennen suostumusta oli 0,24 (95 %:n CI: 0,09, 0,63) ja 6 kuukauden ensisijaisen analyysijakson aikana 0,24 (95 %:n CI: 0,06, 0,96). Munuaiskivitapahtumien yhteismäärä henkilövuotta kohti kuukautena 60 oli 0,11 (95 %:n CI: 0,06; 0,21) ja 77,8 %:lla potilaista ei ollut munuaiskivitapahtumia tutkimuksen aikana.

Medullaarisen nefrokalsinoosin arvioinnissa ilmeni paranemistrendi 60 kuukauden ajanjakson aikana. 60 kuukautta hoitoa saaneista 18 potilaasta 14:llä esiintyi medullaarista nefrokalsinoosia alkutilanteessa. Näistä 14 potilaasta 12:lla ilmeni paranemista: 10 potilasta parani niin, ettei nefrokalsinoosia ilmennyt (määriteltiin vaikeusasteeksi 0 molemmilla puolilla), yhdellä ei ollut muutosta ja yhdellä tila oli määrittämätön (toisen munuaisen toiminta parani, kun taas toisen huononi). Niistä 4 potilaasta, joilla ei ollut nefrokalsinoosia alkutilanteessa, kenelläkään ei ilmennyt muutosta kuukautena 60.

ILLUMINATE-C
Yhteensä 21 potilasta oli mukana ja sai lumasiraanihoitoa meneillään olevassa, yksihaaraisessa monikeskustutkimuksessa PH1-potilailla, joilla on edennyt munuaissairaus (eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m^2 vähintään 12 kuukauden ikäisillä potilailla ja kohonnut seerumin kreatiniinipitoisuus alle 12 kuukauden ikäisillä potilailla), mukaan lukien hemodialyysissä olevat potilaat. ILLUMINATE-C

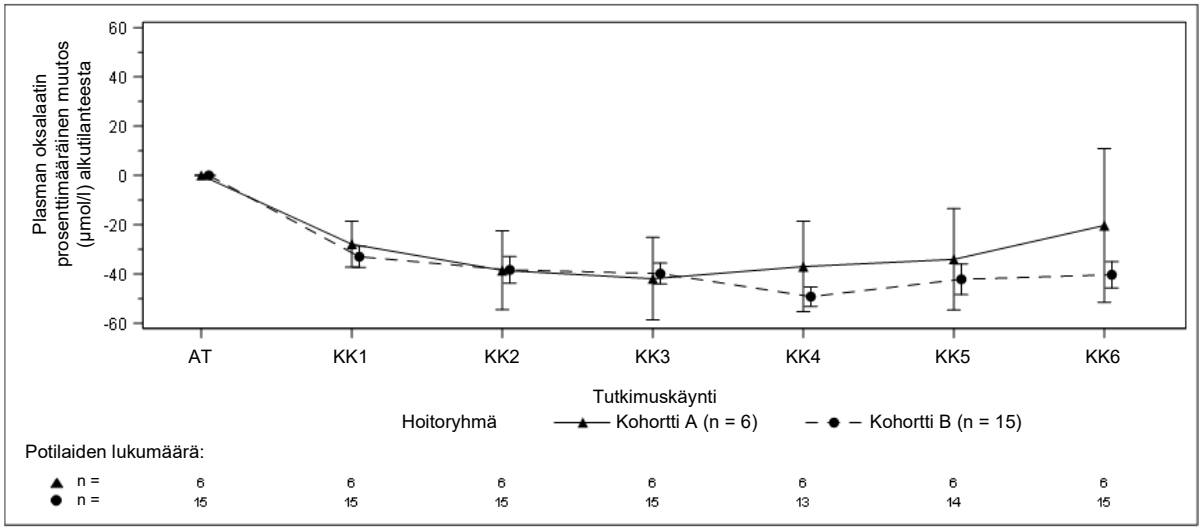
sisältää 2 kohorttia: Kohorttiin A kuuluu 6 potilasta, jotka eivät tarvinneet dialyysiä tutkimuksen alkaessa, ja kohorttiin B kuuluu 15 potilasta, joilla oli vakaa hemodialyysiohjelma. Potilaat saivat suositellun lumasiraaniannosohjelman painonsa mukaan (ks. kohta 4.2).

Ensimmäisen annoksen saaneiden potilaiden mediaani-ikä oli 8,9 vuotta (vaihteluväli 0–59 vuotta). Potilaista 57,1 % oli miespuolisia, ja 76,2 % oli valkoihoisia. Kohortin A potilailla oksalaatin mediaanipitoisuus plasmassa oli 57,94 µmol/l. Kohortin B potilailla oksalaatin mediaanipitoisuus plasmassa oli 103,65 µmol/l.

Tutkimuksen ensisijaisena päätetapahtumana oli kohortissa A (n = 6) plasman oksalaattipitoisuuden prosenttimääräinen muutos alkutilanteesta kuukauteen 6 (kuukausien 3–6 keskiarvo) ja kohortissa B (n = 15) dialyysiä edeltävän plasman oksalaattipitoisuuden prosenttimääräinen muutos alkutilanteesta kuukauteen 6 (kuukausien 3–6 keskiarvo).

Kuuden kuukauden ensisijaisella analyysijaksolla plasman oksalaattipitoisuus aleni kummankin kohortin potilailla jo kuukauden 1 aikana. Kohortissa A plasman oksalaattipitoisuuden prosenttimääräinen muutos alkutilanteesta kuukauteen 6 (kuukausien 3–6 keskiarvo) oli -33,3 % (95 %:n CI: -81,82, 15,16) ja kohortissa B -42,4 % (95 %:n CI: -50,71, -34,15), kun keskiarvo laskettiin pienimmän neliösumman menetelmällä (LS-keskiarvojen ero).

Kuva 4: ILLUMINATE-C: Plasman oksalaatin prosenttimääräinen muutos (µmol/l) alkutilanteesta kullakin käynnillä ensisijaisen analyysijakson aikana



Tulokset on esitetty prosenttimääräisen muutoksen keskiarvona (±SEM) alkutilanteeseen nähden.
Lyhenteet: AT = alkutilanne; KK = kuukausi; SEM = keskiarvon keskivirhe.
Kohortissa A alkutilanteen määritelmänä on kaikkien ennen ensimmäistä lumasiraaniannosta otettujen plasman oksalaattinäytteiden keskiarvo; kohortissa B alkutilanteen määritelmänä ovat neljä viimeistä ennen dialyysiä otettua plasman oksalaattinäytettä, jotka on otettu ennen ensimmäistä lumasiraaniannosta. Kohortissa B, käytetään vain ennen dialyysiä otettuja näytteitä.

Kohortissa A keskimääräinen (SD) eGFR oli alkutilanteessa 19,85 (9,6) ml/min/1,73 m^2 ja kuukauden 6 kohdalla 16,43 (9,8) ml/min/1,73m^2.

Kohortissa A raportoitujen munuaiskivitapahtumien määrä henkilövuotta kohden 12 kuukautta ennen suostumusta oli 3,20 (95 %:n CI: 1,96, 5,22) ja 6 kuukauden ensisijaisen analyysijakson aikana 1,48 (95 %:n CI: 0,55, 3,92).

<u>Pediatriset potilaat</u>

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Oxlumo-valmisteen käytöstä hyperoksalurian hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdista 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Lumasiraani imeytyy nopeasti ihon alle antamisen jälkeen, ja suurimman plasmassa ilmenevän pitoisuuden saavuttamiseen kuluvan ajan mediaani (vaihteluväli) on (t_{max}) on 4 (0,5–12) tuntia. PH1:tä sairastavilla painoltaan ≥ 20 kg: n lapsilla ja aikuisilla lumasiraanin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) ja pitoisuuskäyrän alainen alue nollahetkestä viimeisimpään mitattavissa olevaan pitoisuuteen annostuksen jälkeen ($AUC_{0–last}$) olivat suositellun 3 mg/kg: n lumasiraaniannoksen jälkeen 529 (205 – 1 130) ng/ml ja 7 400 (2 890 – 10 700) ng·h/ml. Painoltaan alle 20 kg: n lapsilla, lumasiraanin C_{max} ja $AUC_{0–last}$ olivat 6 mg/kg: n suositellun lumasiraaniannoksen jälkeen vastaavasti 912 (523 – 1 760) ja 7 960 (5 920 – 13 300). Lumasiraanipitoisuudet olivat mitattavissa enimmillään 24–48 tuntia annostuksen jälkeen.

Jakautuminen

Terveiden aikuisten plasmanäytteissä lumasiraanin proteiinisitoutumisen taso vaihtelee keskikorkeasta korkeaan (77–85 %) kliinisesti merkitsevillä pitoisuuksilla. Aikuisen PH1-potilaan osalta populaatiotasolla arvioitu lumasiraanin jakautumisen keskustilavuus ($V_{d/F}$) on 4,9 litraa. Lumasiraani jakautuu ihonalaisen annostelun jälkeen ensisijaisesti maksaan.

Biotransformaatio

Endo- ja eksonukleaasit metaboloivat lumasiraanin lyhemmiksi oligonukleotideiksi. *In vitro* - tutkimukset osoittavat, että lumasiraani ei metaboloidu CYP450-entsyymien välityksellä.

Eliminaatio

Lumasiraani poistuu plasmasta ensisijaisesti maksaan imeytymällä. Vain 7–26 % annetusta annoksesta esiintyi virtsassa lumasiraanina terveiltä aikuisilta tutkittavilta ja yli 6 vuoden ikäisiltä PH1-potilailta kootuissa tiedoissa. Lumasiraanin keskimääräinen (%CV) terminaalinen puoliintumisaika plasmassa on 5,2 (47 %) tuntia. Populaatiotasolla arvioitu plasmapuhdistuma oli 26,5 l/h tyypillisen 70 kg:n painoisen aikuisen tapauksessa. Lumasiraanin keskimääräinen munuaispuhdistuma oli vähäisempi, ja vaihteli 2:sta 3,4 litraan tunnissa pediatrisilla ja aikuisilla PH1-potilailla.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Lumasiraani ilmensi lineaarista tai lievästi epälineaarista, ajasta riippumatonta farmakokinetiikkaa plasmassa yksittäisten ihonalaisten 0,3–6 mg/kg annosten ja useampien 1–3 mg/kg:n kuukausittaisten tai 3 mg/kg:n neljännesvuosittaisten annosten jälkeen. Lumasiraania ei kertynyt plasmaan toistuvien kuukausittaisten tai neljännesvuosittaisten annosten jäljiltä.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Lumasiraanin pitoisuudet plasmassa eivät heijasta lumasiraanin farmakodynaamisen aktiivisuuden suuruutta tai kestoa. Lumasiraanin nopea ja kohdennettu imeytyminen maksaan aiheuttaa pitoisuuksien nopeaan alenemaan plasmassa. Maksassa lumasiraanin puoliintumisaika on pitkä, mikä pitää farmakodynaamista vaikutusta yllä kuukauden tai neljännesvuoden mittaisten annosvälien aikana.

Yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että lumasiraani ei ole sytokromientsyymien P450 (CYP) substraatti tai inhibiittori. Lumasiraanin ei odoteta estävän tai indusoivan CYP-entsyymejä tai moduloivan lääkkeiden kuljetusaineiden toimintaa.

Erityisryhmät

Iäkkäät
65 vuoden ikäisillä ja sitä vanhemmilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia. Ikä ei ollut merkitsevä kovariaatti lumasiraanin farmakokinetiikassa.

Sukupuoli ja etninen tausta
Sukupuoli ja etninen tausta eivät vaikuttaneet kliinisissä tutkimuksissa lumasiraanin plasma-altistukseen tai farmakodynamiikkaan.

Maksan vajaatoiminta
Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia (ks. kohta 4.2). Rajallisista farmakokineettisista tiedoista ilmeni, että potilailla, joiden kokonaisbilirubiini oli lievästi ja tilapäisesti koholla (kokonaisbilirubiini > 1–1,5 × ULN), lumasiraanin plasma-altistus oli vastaavanlainen ja farmakodynamiikka samanlainen kuin potilailla, joiden maksa toimii normaalisti. Julkaistusta kirjallisuudesta ilmenee asialoglykoproteiinin reseptorien, eli lumasiraanin imeytymisestä vastaavien reseptorien, alhaisempi ekspressio munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden maksassa. Ei-kliiniset tiedot viittaavat kuitenkin siihen, ettei tämä välttämättä vaikuta imeytymiseen maksassa tai farmakodynamiikkaan hoitoannoksilla. Näiden tietojen kliininen merkitsevyys on tuntematon.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää munuaisten vajaatoimintaa (eGFR 60 – < 90 ml/min/1,73 m²) sairastavilla potilailla ilmeni vastaavanlaista lumasiraanin plasma-altistusta kuin potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR 30 – < 60 ml/min/1,73 m²) sairastavilla potilailla C_{max} oli samanlainen kuin potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti; AUC oli 25 % korkeampi rajallisen datan perusteella. Saman painoryhmän potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 15 – < 30 ml/min/1,73 m²), loppuvaiheen munuaissairaus (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) tai jotka ovat dialyysissä (katso kohta 4.2), havaittiin ohimenevä 1,8–3,6 kertaa korkeampi C_{max} ja 1,6–3,1 kertaa korkeampi AUC_{0-last} (katso kohta 5.2). Nämä nousut olivat ohimeneviä, sillä plasmapitoisuudet putoavat havaintorajan alle 24–48 tunnissa, samoin kuin potilailla, jotka eivät sairasta munuaisten vajaatoimintaa (katso kohta 5.2 Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet). Munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 90 ml/min/1,73 m^2) sairastavien potilaiden, mukaan lukien loppuvaiheen munuaissairaus (eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2), tai dialyysissä olevien potilaiden farmakodynamiikka oli samankaltainen kuin potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2) (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Alle 1 vuoden ikäisten lasten osalta tietoa on vähän. Painoltaan alle 20-kiloisilla lapsilla lumasiraanin C_{max} oli 2-kertaisesti korkeampi nimellisesti suuremman 6 mg/kg:n annoksen ja nopeamman imeytymisen vuoksi. Lumasiraanin farmakodynamiikka oli pediatrisilla potilailla (ikä 4 kuukaudesta 17 vuoteen) vastaavankaltainen kuin aikuisilla, vaikka pitoisuudet plasmassa olivat painoltaan < 20 kg:n lapsilla väliaikaisesti korkeammat lumasiraanin nopean ja pääasiallisen maksaan jakautumisen vuoksi.

Paino

Suositellut annosteluohjeet tuottivat jopa kaksinkertaisen C_{max}-arvon alle 20 kiloisilla lapsilla, kun taas AUC oli tutkituilla painoryhmillä (6,2–110 kg) samankaltainen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskeviin konventionaalisiin tutkimuksiin perustuvat prekliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla, toisin kuin apinoilla, havaittiin mikroskooppisia muutoksia maksassa (esim. maksasolujen onteloituminen, mitoosi ja tuman suurenema), mihin liittyi alentunut plasman fibrinogeenitaso ja muita laboratoriokokeissa havaittavia muutoksia. Ilmeisen jyrsijäspesifisyyden syytä ei ymmärretä, ja asian merkityksellisyys ihmiselle on epäselvä.

Lumasiraanilla ei ilmennyt haitallisia vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen eikä syntymää edeltävään tai sen jälkeiseen kehitykseen rotilla. Rotilla ja kaniineilla suoritetuissa alkion ja sikiön kehitystä koskevissa tutkimuksissa havaittiin luuston poikkeamia, mutta moninkertaisilla altistuksilla suhteessa ihmisten hoitoaltistuksiin. Korkeimmat havaittavia haittavaikutuksia aiheuttamattomat tasot (NOAEL-tasot) olivat noin 20–70 kertaa korkeampia (kuukausittaisten altistusten perusteella).

Vastasyntyneillä rotilla toteutetussa annostasojen määrittämiseksi tehdyssä toksisuustutkimuksessa kehittyvillä rotilla ei ilmennyt lisääntynyttä herkkyyttä lumasiraanin toksikologisille tai farmakologisille ominaisuuksille ihmisten hoitoaltistuksiin nähden kaksinkertaisilla altistuksilla (kuukausittaisten altistusten perusteella).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön) (E524)
Fosforihappo (pH:n säätöön) (E338)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen

Lääkevalmiste on käytettävä välittömästi injektiopullon avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä enintään 30 °C:n lämpötilassa.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Lasinen injektiopullo, jossa on fluoropolymeeripäällysteinen kumitulppa ja alumiininen sinetti repäisypainikkeella. Yksi injektiopullo sisältää 0,5 ml injektionestettä.

Pakkauskoko on yksi injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste on käyttövalmis ja kertakäyttöinen.

Ainoastaan ihon alle.

Valmistelu ennen antamista

- Ennen lääkevalmisteen antamista tulee ottaa esille tarvikkeet, jotka eivät sisälly pakkaukseen, mutta joita tarvitaan lääkkeen antamiseen. Niihin kuuluvat steriili ruisku (0,3 ml, 1 ml tai 3 ml), 18 G:n neula ja 25–31 G:n neula.
- Tarvittava Oxlumo-tilavuus lasketaan painoon perustuvan suositellun annoksen perusteella (katso kohta 4.2).
- Oxlumo tulee vetää injektiopullosta 18 G:n neulalla. Injektiopulloa tulee pitää pystysuorassa tai kallistaa hieman, ja neulan tasaisen reunan tulee osoittaa alaspäin.
- Alle 0,3 ml:n määrien osalta on suositeltavaa käyttää steriiliä 0,3 ml:n ruiskua.
- Lääkevalmiste tulee antaa steriilillä ihonalaiseen injektioon tarkoitetulla 25–31 G:n neulalla, jonka pituus on 13 tai 16 mm.
- Huomautus: Tätä lääkevalmistetta ei tule painaa 25–31 G:n neulaan.
- Ruiskuja, siirtoneuloja ja injektioneuloja saa käyttää vain kerran.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1496/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2020
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04. elokuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://www.ema.europa.eu

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injektioneste, liuos
lumasiraani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra liuosta sisältää lumasiraaninatriumia määrän, joka vastaa 189 mg: aa lumasiraania.

Yhdessä injektiopullossa on 94,5 mg lumasiraania 0,5 ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Natriumhydroksidi (E524)
Fosforihappo (E338)
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos
94,5 mg/0,5 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä enintään 30 °C:n lämpötilassa.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojassa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1496/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Oxlumo

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injektioneste, liuos
lumasiraani

2. ANTOTAPA

Ihon alle

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

94,5 mg/0,5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injektioneste, liuos
lumasiraani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Oxlumo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Oxlumo-valmistetta
3. Miten Oxlumo-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Oxlumo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Oxlumo on ja mihin sitä käytetään

Mitä Oxlumo on

Oxlumo-valmisteen vaikuttava aine on lumasiraani.

Mihin Oxlumo-valmistetta käytetään

Oxlumo-valmistetta käytetään tyypin 1 primaarisen hyperoksalurian (PH1) hoitoon aikuisilla ja kaikenikäisillä lapsilla.

Mikä PH1 on

PH1 on harvinainen sairaus, jossa maksa tuottaa liikaa oksalaatti-nimistä ainetta. Munuaiset poistavat oksalaatin kehosta, ja se poistuu virtsan mukana. PH1-potilailla ylimääräinen oksalaatti voi kertyä munuaisiin, aiheuttaa munuaiskiviä ja johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen. Oksalaatin kertyminen voi myös vahingoittaa muita elimistön osia, kuten silmiä, sydäntä, ihoa ja luuta. Tätä kutsutaan oksaloosiksi.

Kuinka Oxlumo toimii

Lumasiraani, Oxlumo-valmisteen vaikuttava aine, vähentää maksan tuottaman glykolaattioksidaasi-nimisen entsyymin määrää. Glykolaattioksidaasi on eräs oksaalaatin tuottoon osallistuvista entsyymeistä. Kun entsyymin määrää vähennetään, maksa tuottaa vähemmän oksalaattia, jolloin myös oksalaatin määrä virtsassa ja veressä alenee. Tämä voi auttaa vähentämään sairauden vaikutuksia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Oxlumo-valmistetta

Oxlumo-valmistetta ei saa antaa
- jos olet vaikeasti allerginen lumasiraanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Lääkärisi voi seurata sinua aineenvaihdunnallisen asidoosin (hapon kehoon kertymisen) merkkien varalta, jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Muut lääkevalmisteet ja Oxlumo

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus
Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkärisi päättää odotettavissa olevien terveyshyötyjen ja syntymättömälle lapselle koituvien riskien perusteella, kannattaako sinua hoitaa Oxlumo-valmisteella.

Imetys

Tämä lääke voi kulkeutua rintamaitoon ja saattaa vaikuttaa lapseen. Jos imetät, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen ottamista. Lääkärisi auttaa sinua päättämään, kannattaako lopettaa imetys vai hoito.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei todennäköisesti ole vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Oxlumo sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per millilitra, eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

3. Miten Oxlumo-valmistetta annetaan

Kuinka paljon Oxlumo-valmistetta annetaan

Lääkäri määrittää sinulle sopivan annoksen. Annos määritetään painon perusteella. Lääkärisi tarkistaa annostasi painosi muuttuessa.

Saat ensimmäiset annoksesi (alkuannokset) kerran kuukaudessa kolmen annoksen ajan. Sen jälkeen alat saada ylläpitoannoksia alkaen kuukauden kuluttua viimeisestä alkuannoksesta.

<u>Paino alle 10 kg</u>
- Alkuannos: 6 mg painokiloa kohti kerran kuukaudessa kolmen annoksen ajan.
- Ylläpitoannos: 3 mg painokiloa kohti kerran kuukaudessa alkaen kuukauden kuluttua viimeisestä alkuannoksesta.

<u>Paino 10 kg tai enemmän, mutta alle 20 kg</u>
- Alkuannos: 6 mg painokiloa kohti kerran kuukaudessa kolmen annoksen ajan.
- Ylläpitoannos: 6 mg painokiloa kohti kerran kolmessa kuukaudessa alkaen kuukauden kuluttua viimeisestä alkuannoksesta.

<u>Paino 20 kg tai enemmän</u>
- Alkuannos: 3 mg painokiloa kohti kerran kuukaudessa kolmen annoksen ajan.
- Ylläpitoannos: 3 mg painokiloa kohti kerran kolmessa kuukaudessa alkaen kuukauden kuluttua viimeisestä alkuannoksesta.

Miten Oxlumo-valmistetta annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle tätä lääkettä.
- Lääke annetaan pistoksena ihon alle joko vatsan alueelle tai joissakin tapauksissa olkavarteen tai reiteen. Pistoskohta vaihtelee injektio injektiolta.
- Annoksesta riippuen voi olla tarpeen antaa useampi kuin yksi ihonalainen pistos.
- Lääkäri tai sairaanhoitaja ei anna pistosta ihoalueille, joilla esiintyy arpia, punoitusta, tulehdusta tai turvotusta.

Jos sinulle annetaan enemmän Oxlumo-valmistetta kuin pitäisi

On epätodennäköistä, että lääkäri tai sairaanhoitaja antaisi sinulle liian suuren annoksen (yliannoksen), mutta jos näin käy, sinut tutkitaan mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Jos Oxlumo-annos jää saamatta

Jos Oxlumo-annos jää saamatta, keskustele lääkärisi tai hoitajasi kanssa mahdollisimman pian seuraavan annoksen antoajankohdasta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Oxlumo-valmisteen käyttöön voi liittyä seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset: voivat esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä
- Punoitus, kipu, kutina, turvotus, epämukava tunne, värimuutokset, kyhmy, kovettuma, ihottuma, mustelmat tai hilseily pistoskohdassa (pistoskohdan reaktio).
- Kipu tai epämukava tunne vatsassa

Tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin
- Tietyntyyppinen allerginen reaktio (yliherkkyys), johon liittyy oireita kuten ihottuma, kurkun ärsytys ja silmien vuotaminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Oxlumo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvipakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke on vain kertakäyttöön. Valmiste on käytettävä välittömästi injektiopullon avaamisen jälkeen.

Säilytä enintään 30 °C:n lämpötilassa.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Lääkäri tai sairaanhoitaja huolehtii käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Oxlumo sisältää

- Vaikuttava aine on lumasiraani.
- Yksi injektiopullo sisältää lumasiraaninatriumia määrän, joka vastaa 94,5 mg:aa lumasiraania.
- Muut ainesosat ovat injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi (E524) ja fosforihappo (E338) (katso "Oxlumo sisältää natriumia" kohdassa 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Tämä lääke on kirkas ihon alle annettava injektioneste, jonka väri vaihtelee värittömästä keltaiseen.

Kukin pakkaus sisältää yhden kertakäyttöisen injektiopullon, jossa on 0,5 ml liuosta.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε
Τηλ: +30 210 87 71 500
medinfo@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 5530 011
medinfo@genesispharmagroup.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://www.ema.europa.eu.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Käyttöohjeet

Ainoastaan ihon alle.

- Ota esille tarvikkeet, jotka eivät sisälly pakkaukseen, mutta joita tarvitaan lääkkeen antamiseen: steriili ruisku (0,3 ml, 1 ml tai 3 ml), 18 G:n neula ja 25–31 G:n neula.
- Laske tarvittava Oxlumo-tilavuus painoon perustuvan suositellun annoksen perusteella. Jos annos on yli 0,5 ml, tarvitaan useampi kuin yksi injektiopullo. Suurin sallittu yhdellä kertaa injisoitava tilavuus on 1,5 ml. Jos tarvittava annos on yli 1,5 ml, voi olla tarpeen antaa useampi kuin yksi ihonalainen injektio.
- Vedä Oxlumo-valmiste injektiopullosta ruiskuun 18 G:n neulalla siten, että pidät injektiopulloa pystysuorassa tai kallistat sitä hieman, ja varmista, että neulan tasainen reuna osoittaa alaspäin.
- Käännä neula ja ruisku osoittamaan suoraan ylöspäin, ja naputtele ruiskua, jotta mahdolliset ilmakuplat nousevat pintaan. Kun ilmakuplat ovat nousseet pintaan, poista ne ruiskusta painamalla mäntää kevyesti. Tarkista, että ruiskussa on oikea lääkemäärä.
- Anna lääke steriilillä ihonalaiseen injektioon tarkoitetulla 25–31 G:n neulalla, jonka pituus on 13 tai 16 mm. Alle 0,3 ml: n määrien osalta on suositeltavaa käyttää steriiliä 0,3 ml:n ruiskua.
- Huomautus: Älä paina tätä lääkettä 25–31 G:n neulaan. Älä poista ilmakuplaa 0,3 ml:n ruiskuista (insuliiniruiskuista).
- Injektiokohta voi olla vatsan alue, olkavarsi tai reisi. Pistoskohtia on hyvä vaihdella näiden välillä. Injektiota ei saa antaa arpikudokseen eikä ihoalueille, joilla esiintyy punoitusta, tulehdusta tai turvotusta.
- Huomautus: Jos ihonalainen injektio annetaan vatsan alueelle, vältä läpimitaltaan 2 cm:n aluetta navan ympärillä.
- Puhdista suunniteltu pistoskohta desinfiointipyyhkeellä ja odota, kunnes alue on kuivunut täysin.
- Käytä oikeaa pistostekniikkaa. Älä anna injektiota laskimoon tai lihakseen.
- Työnnä neula ihoon suorassa kulmassa (90 asteen kulmassa), jotta annat injektion aivan ihon alle. Jos potilaalla on niukasti ihonalaista kudosta, työnnä neula ihoon 45 asteen kulmassa.
- Älä paina mäntää, kun läpäiset ihon. Kun neula on työnnetty ihoon, vapauta ihopoimu ja annostele annos hitaasti ja tasaisesti. Kun lääke on annettu, odota vähintään 5 sekuntia ennen kuin vedät neulan ihosta. Paina tarvittaessa pistoskohtaa kevyesti harsotaitoksella tai vanutupolla. Älä laita neulansuojusta takaisin paikoilleen.
- Huomautus: Kun neula on työnnetty ihoon, älä vedä mäntää, jotta vältetään kudosvauriot, hematooma ja mustelmat.
- Jos Oxlumo-kerta-annoksen antamiseen tarvitaan useita injektioita, pistoskohtien on oltava vähintään 2 cm:n etäisyydellä toisistaan.
- Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä. Kun annos on annettu, hävitä injektiopulloon mahdollisesti jäänyt käyttämätön lääke paikallisten määräysten mukaisesti.

- Ruiskuja, siirtoneuloja ja injektioneuloja saa käyttää vain kerran. Hävitä käytetyt ruiskut ja neulat paikallisten määräysten mukaisesti.