

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži lumasirannatrij u količini koja odgovara 189 mg lumasirana.

Jedna bočica sadrži 94,5 mg lumasirana u 0,5 ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna do žuta otopina (pH približno 7; osmolalnost od 240 do 360 mOsm/kg).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Oxlumo je indiciran za liječenje primarne hiperoksalurije tipa 1 (PH1) u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju hiperoksalurije.

Doziranje

Lijek Oxlumo se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Preporučena doza lijeka Oxlumo sastoji se od 3 udarne doze koje se daju jednom mjesečno, nakon čega slijede doze održavanja koje se počinju primjenjivati mjesec dana od zadnje udarne doze, kao što je prikazano u tablici 1. Doziranje se temelji na tjelesnoj težini.

Dozu (u mg) i volumen (u ml) za bolesnika treba izračunati na sljedeći način:

bolesnikova tjelesna težina (kg) × doza (mg/kg) = ukupna količina (mg) lijeka koju treba primijeniti.

Ukupna količina (mg) podijeljena s koncentracijom (189 mg/ml) = ukupni volumen lijeka (ml) koji treba injicirati.

Tablica 1: Režim doziranja lijeka Oxlumo utemeljen na težini

Tjelesna težina	Udarne doza	Doza održavanja (počinje se davati mjesec dana nakon zadnje udarne doze)
manja od 10 kg	6 mg/kg jednom mjesečno, 3 doze	3 mg/kg jednom mjesečno, počevši mjesec dana od zadnje udarne doze
10 kg do manje od 20 kg	6 mg/kg jednom mjesečno, 3 doze	6 mg/kg jednom svaka 3 mjeseca (kvartalno), počevši mjesec dana od zadnje udarne doze
20 kg i veća	3 mg/kg jednom mjesečno, 3 doze	3 mg/kg jednom svaka 3 mjeseca (kvartalno), počevši mjesec dana od zadnje udarne doze

Bolesnici na hemodijalizi

Ako se Oxlumo primjenjuje na dan dijalize, daje se nakon hemodijalize.

Propuštena doza

Ako se doza odgodi ili propusti, lijek je potrebno primijeniti što prije. Propisano mjesečno ili kvartalno doziranje treba potom nastaviti od zadnje primijenjene doze.

Posebne populacije*Starije osobe*

U bolesnika u dobi ≥ 65 godina nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Lijek Oxlumo nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s prolaznim porastom ukupnog bilirubina (ukupni bilirubin $> 1 - 1,5 \times \text{GGN}$) nije potrebna prilagodba doze. Pri liječenju bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre potreban je oprez (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena stopa glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) među kojima su oni u završnom stadiju bubrežne bolesti (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) ili oni na dijalizi nije potrebna prilagodba doze. Za bolesnike s ESDR-om i na dijalizi dostupni su ograničeni podaci pa te bolesnike treba liječiti s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Podaci dostupni za bolesnike mlađe od 1 godine su ograničeni. Pri liječenju tih bolesnika potrebno je postupati s oprezom (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Samo za supkutanu primjenu.

Ovaj se lijek isporučuje kao otopina spremna za upotrebu u bočici za jednokratnu upotrebu.

- Potreban volumen lijeka Oxlumo treba izračunati na temelju preporučene doze prema težini bolesnika, kao što je prikazano u tablici 1.
- Ako je doza veća od 0,5 ml (94,5 mg), bit će potrebno više od jedne bočice.
- Maksimalan prihvatljivi volumen za jednu injekciju iznosi 1,5 ml. Doze za koje je potrebno više od 1,5 ml moraju se davati u više injekcija (ukupna doza ravnomjerno raspodijeljena na štrcaljke tako da svaka injekcija sadrži približno isti volumen) da bi se minimizirala moguća nelagoda na mjestu primjene zbog volumena za injiciranje.
- Prije ulaska igle u supkutano područje, na vrhu igle ne bi smjelo biti lijeka.
- Lijek se injicira supkutano u abdomen, nadlaktice ili bedra.
- Za sljedeće injekcije ili doze preporučuje se izmjenjivati mjesta primjene.

- Ovaj lijek ne smije se davati u ožiljkasto tkivo ili u područja koja su crvena, upaljena ili otečena.

Lijek Oxlumo smije primijeniti samo zdravstveni radnik.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Za upute o primjeni vidjeti informacije namijenjene samo zdravstvenim radnicima na kraju upute o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Teška preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Teško oštećenje funkcije bubrega ili završni stadij bubrežne bolesti

Liječenje lumasiranom povećava razine glikolata u plazmi, što može povećati rizik od metaboličke acidoze ili pogoršati postojeću metaboličku acidozu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnom stadiju bubrežne bolesti. Stoga je te bolesnike potrebno nadzirati radi moguće pojave znakova i simptoma metaboličke acidoze.

Umjereno ili teško oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre postoji mogućnost smanjene djelotvornosti. Stoga u tih bolesnika treba pratiti djelotvornost (vidjeti dio 5.2).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena s piridoksinom

Istodobna primjena piridoksina nije značajno utjecala na farmakodinamiku ni farmakokinetiku lumasirana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lumasirana u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Primjena lijeka Oxlumo tijekom trudnoće može se razmotriti uzimajući u obzir očekivanu korist za zdravlje žene i potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se lumasiran/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Oxlumo uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju lumasirana na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nije otkriven utjecaj na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Oxlumo ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su reakcije na mjestu primjene (35 %) i bol u abdomenu (16 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave povezane s lumasiranom utvrđene u kliničkim ispitivanjima i iz spontanijh prijava prikazane su u tablici u nastavku. Nuspojave su navedene sukladno preporučenim pojmovima unutar MedDRA klasifikacije organskih sustava te su poredane prema učestalosti. Učestalost nuspojava izražena je u skladu sa sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost ^a	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu ^b	Vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcija na mjestu primjene ^c	Vrlo često

^a. Nuspojava prijavljena tijekom primjene nakon stavljanja lijeka u promet.

^b. Obuhvaća bol u abdomenu, bol u gornjem abdomenu, bol u donjem abdomenu, osjećaj nelagode u abdomenu i osjetljivost abdomena.

^c. Obuhvaća reakciju na mjestu primjene, eritem na mjestu primjene, bol na mjestu primjene, svrbež na mjestu primjene, oticanje na mjestu primjene, osjećaj nelagode na mjestu primjene, diskoloraciju na mjestu primjene, pojavu kvržice na mjestu primjene, induraciju na mjestu primjene, osip na mjestu primjene, modricu na mjestu primjene, hematom na mjestu primjene i eksfolijaciju na mjestu primjene.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu primjene

U placebom kontroliranim i otvorenim kliničkim ispitivanjima reakcije na mjestu primjene prijavljene su u 34 od 98 bolesnika (34,7 %). Najčešće prijavljivani simptomi bili su eritem, oticanje, bol, hematom, svrbež i promjena boje kože. Većina reakcija na mjestu primjene pojavila se na dan primjene lijeka, a < 2 % reakcija na mjestu primjene pojavilo se 5 ili više dana nakon primjene. Reakcije na mjestu primjene bile su uglavnom blage, prošle su u roku od dva dana te nisu rezultirale privremenim ili trajnim prekidom liječenja.

Bol u abdomenu

U placebom kontroliranom ispitivanju bol u abdomenu prijavljena je u 1 od 13 bolesnika (7,7 %) liječenih placebom i u 4 od 26 (15,4 %) bolesnika liječenih lumasiranom. U placebom kontroliranim i otvorenim kliničkim ispitivanjima 16 od 98 bolesnika (16,3 %) prijavilo je bol u abdomenu, uključujući bol u gornjem ili donjem abdomenu, osjećaj nelagode u abdomenu ili osjetljivost abdomena. Većina je događaja bila blaga i kratkotrajna te je prošla bez liječenja. Nijedan događaj nije rezultirao prekidom liječenja.

Dugotrajna sigurnost

Sigurnosni profil lumasirana u razdobljima otvorenih nastavaka ispitivanja ILLUMINATE-A i ILLUMINATE-B (medijan trajanja liječenja od 55 mjeseci odnosno 55,5 mjeseci) podudara se s poznatim sigurnosnim profilom lumasirana.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil lumasirana je sličan u pedijatrijskih (starosti od 4 mjeseca do 17 godina) i odraslih bolesnika s PH1.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje bolesnika kako je medicinski indicirano radi znakova i simptoma nuspojava te uvođenje odgovarajućeg simptomatskog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: različiti lijekovi za probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16AX18.

Mehanizam djelovanja

Lumasiran je dvolančana mala interferirajuća ribonukleinska kiselina (engl. *small interfering ribonucleic acid*, siRNA) usmjerena na glasničku ribonukleinsku kiselinu (mRNA) gena hidroksiacid oksidaze 1 (*HAOI*) u hepatocitima koja tako, putem RNA interferencije, smanjuje razine enzima glikolat oksidaze (GO). Smanjene razine enzima GO smanjuju količinu dostupnog glioksilata, supstrata za stvaranje oksalata. To dovodi do smanjenja razina oksalata u urinu i plazmi, što je temeljni uzrok manifestacija bolesti u oboljelih od PH1. S obzirom da se enzim GO u metaboličkom putu nalazi uzvodno (*upstream*) enzimu alanin-glioksilat aminotransferazi (AGT) čiji nedostatak uzrokuje PH1, mehanizam djelovanja lumasirana ne ovisi o podležućoj mutaciji *AGXT* gena.

Imunogenost

U bolesnika s PH1 i zdravih dobrovoljaca kojima su u kliničkim ispitivanjima primjenjivane doze lijeka Oxlumo detektirana su protutijela na lijek (engl. *anti-drug-antibodies*, ADA) (7 od 120 (5,8 %) osoba imalo je pozitivan test na protutijela na lijek). Titri protutijela bili su niski i uglavnom prolazni i nije bilo dokaza o utjecaju protutijela na lijek na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost. Međutim, podaci su još uvijek ograničeni.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost lumasirana ispitana je randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjem u bolesnika s PH1 u dobi od 6 godina i starijih (ILLUMINATE-A), kliničkim ispitivanjem jedne skupine bolesnika s PH1 mlađih od 6 godina (ILLUMINATE-B) i kliničkim ispitivanjem jedne skupine pedijatrijskih i odraslih bolesnika s PH1 koji su imali uznapredovalu bubrežnu bolest, među kojima su bili i bolesnici na hemodijalizi (ILLUMINATE-C).

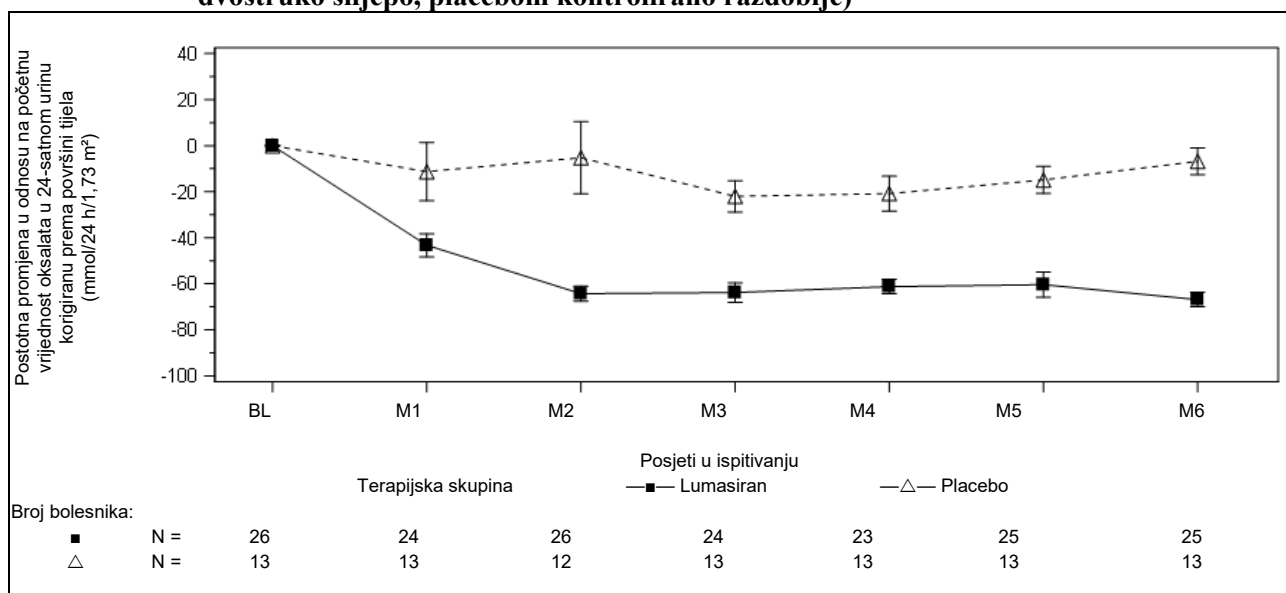
ILLUMINATE-A

Ukupno je 39 bolesnika s PH1 randomizirano u omjeru 2 : 1 za primanje supkutanih doza lumasirana ili placeba tijekom 6-mjesečnog dvostruko slijepog, placebo kontroliranog razdoblja. Bili su uključeni bolesnici u dobi od 6 godina i stariji s vrijednosti eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² koji su zatim primili 3 udarne doze od 3 mg/kg lumasirana ili placeba primjenjivane jednom mjesečno, a nakon toga kvartalne doze održavanja od 3 mg/kg lumasirana ili placeba (vidjeti dio 4.2). Nakon 6-mjesečnog dvostruko slijepog razdoblja liječenja bolesnici su, uključujući i one koji su u početku primali placebo, ušli u razdoblje nastavka ispitivanja u kojem su primali lumasiran do 54 mjeseca. Ukupna izloženost lumasiranu iznosila je 165,7 bolesnik-godina.

Tijekom 6-mjesečnog dvostruko slijepog, placebo kontroliranog razdoblja, 26 bolesnika primilo je lumasiran, a 13 placebo. Medijan dobi bolesnika prilikom primanja prve doze bio je 14,9 godina (raspon od 6,1 do 61 godine); 66,7 % bolesnika bilo je muškog spola, a njih 76,9 % bili su bijelci. Medijan izlučivanja oksalata putem urina tijekom 24 sata korigiranog prema površini tijela na početku je iznosio 1,72 mmol/24 h/1,73 m²; medijan omjera oksalata i kreatinina u slučajnom uzorku urina na početku je iznosio 0,21 mmol/mmol, a medijan razine oksalata u plazmi 13,1 μ mol/l. Ukupno je 33,3 % bolesnika imalo normalnu funkciju bubrega (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), 48,7 % imalo je blago oštećenje funkcije bubrega (eGFR od 60 do < 90 ml/min/1,73 m²), a 18 % umjereno oštećenje funkcije bubrega (eGFR od 30 do < 60 ml/min/1,73 m²). Od bolesnika uključenih u ispitivanje, 84,6 % ih je na početku prijavilo događaje simptomatskih bubrežnih kamenaca u anamnezi, a 53,8 % nefrokalcinozu u anamnezi. Terapijske skupine su na početku usklađene s obzirom na dob, razinu oksalata u urinu i eGFR.

Primarna mjera ishoda bila je postotno smanjenje od početne vrijednosti izlučivanja oksalata putem urina tijekom 24 sata korigiranog prema površini tijela, uprosječno za razdoblje od 3. do 6. mjeseca. Lumasiran je bio povezan sa statistički značajnim smanjenjem izlučivanja oksalata u 24-satnom urinu korigiranog prema površini tijela od 65,4 % u usporedbi sa smanjenjem od 11,8 % u skupini koja je primala placebo, što predstavlja razliku od 53,5 % (95-postotni interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI): 44,8; 62,3; $p < 0,0001$). U skladu s primarnom mjerom ishoda, u 6. mjesecu je u skupini koja je primala lumasiran zabilježeno smanjenje omjera oksalata i kreatinina u slučajnom uzorku urina od 60,5 %, u usporedbi s povećanjem od 8,5 % u skupini koja je primala placebo. Nadalje, u bolesnika liječenih lumasiranom zabilježeno je brzo i održano smanjenje izlučivanja oksalata u 24-satnom urinu korigiranog prema površini tijela, kao što je prikazano na slici 1.

Slika 1: ILLUMINATE-A: Postotna promjena u odnosu na početnu vrijednost oksalata u 24-satnom urinu korigiranu prema površini tijela po mjesecima (6-mjesečno dvostruko slijepo, placebo kontrolirano razdoblje)



Kratice: BL = početna vrijednost (engl. *baseline*); M = mjesec; SEM = standardna pogreška srednje vrijednosti (engl. *standard error of mean*).

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost ($\pm$ SEM) postotne promjene u odnosu na početnu vrijednost.

U 6. mjesecu veći je udio bolesnika liječenih lumasiranom postigao normalne ili gotovo normalne razine oksalata u 24-satnom urinu korigirane prema površini tijela ($\leq 1,5 \times \text{GGN}$) u usporedbi s bolesnicima liječenim placebo, kao što je prikazano u tablici 3.

Tablica 3: ILLUMINATE-A: Rezultati sekundarne mjere ishoda tijekom 6-mjesečnog dvostruko slijepog, placebo kontroliranog razdoblja

Mjere ishoda	Lumasiran (N = 26)	Placebo (N = 13)	Razlika među terapijskim skupinama (95 % CI)	p-vrijednost
Udio bolesnika s razinama oksalata u 24-satnom urinu jednakim GGN-u ili nižima [‡]	0,52 (0,31; 0,72) [§]	0 (0; 0,25) [§]	0,52 (0,23; 0,70) [¶]	0,001 [#]
Udio bolesnika s razinama oksalata u 24-satnom urinu jednakim $1,5 \times \text{GGN}$ ili nižima [‡]	0,84 (0,64; 0,95) [§]	0 (0; 0,25) [§]	0,84 (0,55; 0,94) [¶]	< 0,0001 [#]
Postotno smanjenje razine oksalata u plazmi u odnosu na početnu vrijednost ^{*p}	39,8 (2,9) [†]	0,3 (4,3) [†]	39,5 (28,9; 50,1)	< 0,0001

Kratice: GGN = gornja granica normale; SEM = standardna pogreška srednje vrijednosti

Rezultati se temelje na testiranju metodom tekućinske kromatografije s tandemskom spektrometrijom masa (LC-MS/MS).

* Procjena utemeljena na prosjeku srednjih vrijednosti postotnog smanjenja u 3., 4., 5. i 6. mjesecu dobivenih metodom najmanjih kvadrata uz primjenu mješovitog modela za ponovljena mjerenja.

[†] Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (SEM).

[‡] GGN = 0,514 mmol/24 h/1,73 m² za oksalat u 24-satnom urinu korigiran prema površini tijela.

[§] 95 % CI dobiven Clopper-Pearsonovom (egzaktnom) metodom.

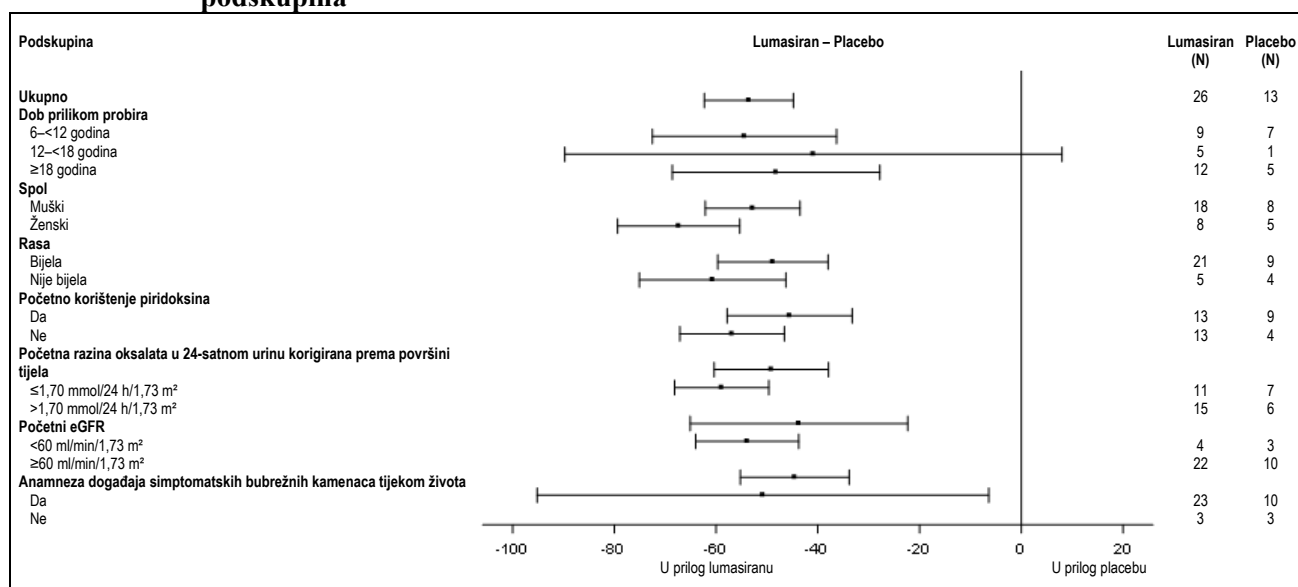
[¶] Izračunato primjenom Newcombeove metode uz interval pouzdanosti dobiven Wilsonovom metodom.

[#] p-vrijednost temelji se na Cochran–Mantel–Haenszel testu stratificiranom prema početnim razinama oksalata u 24-satnom urinu korigiranim prema površini tijela ($\leq 1,70$ nasuprot $> 1,70$ mmol/24 h/1,73 m²).

^p Analizirano u 23 bolesnika liječena lumasiranom i 10 bolesnika koji su primali placebo s početnim vrijednostima koje su omogućavale smanjenje.

Smanjenje izlučivanja oksalata u 24-satnom urinu korigirano prema površini tijela u odnosu na početnu vrijednost u bolesnika s PH1 koji su primali lumasiran u usporedbi s onima koji su primali placebo bilo je slično u svim unaprijed određenim podskupinama, uključujući dob, spol, rasu, oštećenje funkcije bubrega, početno korištenje piridoksina (vitamina B₆) te anamnezu događaja simptomatskih bubrežnih kamenaca (slika 2).

Slika 2: ILLUMINATE-A: Postotna promjena izlučivanja oksalata u 24-satnom urinu korigiranog prema površini tijela u odnosu na početnu vrijednost, analiza podskupina



Smanjene razine oksalata zabilježene tijekom dvostruko slijepog razdoblja održane su uz nastavak liječenja lumasiranom do 60 mjeseci tijekom razdoblja nastavka ispitivanja. eGFR, događaji bubrežnih kamenaca (zabilježeni kao događaji po osobi-godini) i medularna nefrokalcinoza procijenjeni su u 6-mjesečnom dvostruko slijepom razdoblju i razdobljima nastavka ispitivanja do ukupno 60 mjeseci.

U bolesnika kojima je primjenjivan lumasiran eGFR je ostao stabilan. Tijekom liječenja lumasiranom do 60 mjeseci, srednja vrijednost godišnje stope promjene u odnosu na početnu vrijednost iznosila je -0,63 ml/min/1,73 m²/godina.

Stopa događaja bubrežnih kamenaca po osobi-godini u bolesnika randomiziranih na lumasiran i placebo u ispitivanju ILLUMINATE-A prikazana je u tablici 4.

Tablica 4: ILLUMINATE-A: Stopa događaja bubrežnih kamenaca po osobi-godini zabilježena u skupini koja je primala lumasiran i skupini koja je primala placebo

Razdoblje	Lumasiran stopa (95 % CI)	Placebo stopa (95 % CI)
12 mjeseci prije davanja pristanka	3,19 (2,57; 3,96)	0,54 (0,26; 1,13)
6-mjesečno dvostruko slijepo razdoblje	1,09 (0,63; 1,88)	0,66 (0,25; 1,76)

Tijekom nastavka otvorenog liječenja lumasiranom do 60 mjeseci, stopa događaja bubrežnih kamenaca iznosila je 0,49 po osobi-godini, a 53,8 % bolesnika nije imalo događaje bubrežnih kamenaca.

Rezultati za medularnu nefrokalcinozu na temelju ultrazvučnog pregleda bubrega u 6. mjesecu u odnosu na početne vrijednosti prikazani su u tablici 5.

Tablica 5: ILLUMINATE-A: Bolesnici s medularnom nefrokalcinozom u 6. mjesecu dvostruko slijepog, placebom kontroliranog razdoblja u odnosu na početne vrijednosti*

Vremenska točka	Liječenje (n)	Poboljšanje	Bez promjene	Pogoršanje
6. mjesec	lumasiran (N = 22)	3	19	0
	placebo (N = 12)	0	11	1

* Procijenjeni su bolesnici s nalazom ultrazvuka bubrega na početku i u odgovarajućoj vremenskoj točki.

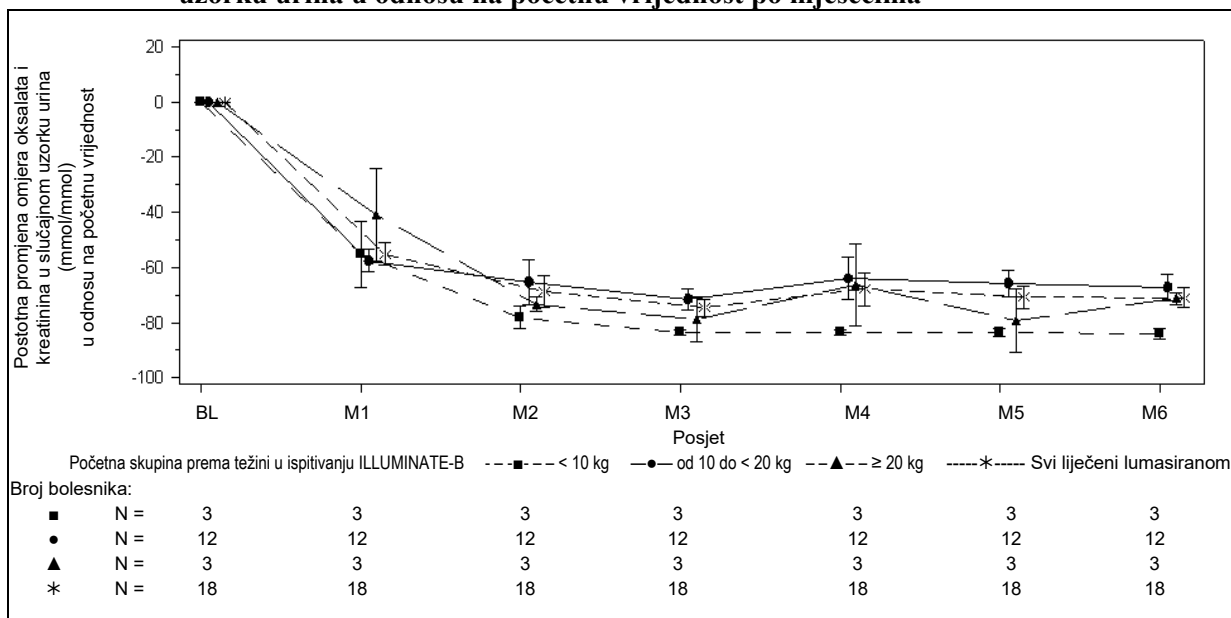
Procjena medularne nefrokalcinoze provedena je samo na dijelu ispitivane populacije (17/26 bolesnika liječenih lumasiranom/lumasiranom i 6/13 bolesnika koji su primali placebo/lumasiran procijenjeno je na početku i na kraju 54-mjesečnog razdoblja nastavka ispitivanja). U toj je podpopulaciji dokazan opći trend poboljšanja tijekom vremena.

ILLUMINATE-B

Ukupno je 18 bolesnika uključeno i liječeno lumasiranom u multicentričnom ispitivanju s jednom skupinom bolesnika s PH1, koje je još u tijeku (ILLUMINATE-B). U ispitivanje su uključeni bolesnici mlađi od 6 godina; oni u dobi od 12 mjeseci i stariji s eGFR-om > 45 ml/min/1,73 m², a oni mlađi od 12 mjeseci s normalnom razinom kreatinina u serumu. U primarnoj 6-mjesečnoj analizi, pri davanju prve doze 3 su bolesnika imala manje od 10 kg, 12 ih je imalo između 10 kg i 20 kg, a 3 su imala 20 kg ili više. Medijan dobi bolesnika prilikom primanja prve doze bio je 51,4 mjeseca (raspon od 4 do 74 mjeseca); 55,6 % bolesnika bilo je ženskog spola, a njih 88,9 % bili su bijelci. Medijan omjera oksalata i kreatinina u slučajnom uzorku urina na početku ispitivanja iznosio je 0,47 mmol/mmol. Nakon 6-mjesečnog razdoblja primarne analize bolesnici su ušli u razdoblje nastavka ispitivanja s primjenom lumasirana do 60 mjeseci. Ukupna izloženost lumasiranu iznosila je 83,2 bolesnik-godina.

U 6. su mjesecu bolesnici liječeni lumasiranom postigli smanjenje omjera oksalata i kreatinina u slučajnom uzorku urina od 72 % (95 % CI: 66,4; 77,5) u odnosu na početnu vrijednost (prosjeck od 3. do 6. mjeseca), što je bila primarna mjera ishoda. Lumasiran je bio povezan s brzim i održanim smanjenjima omjera oksalata i kreatinina u slučajnom uzorku urina (slika 3), što je bilo slično u svim skupinama prema težini. Postotno smanjenje izlučivanja oksalata putem urina održano je uz nastavak liječenja lumasiranom tijekom 60 mjeseci uz srednju vrijednost (SEM) postotnog smanjenja od 74,5 % (4,25) u odnosu na početnu vrijednost u omjeru oksalata i kreatinina u slučajnom uzorku urina, a taj učinak liječenja podudarao se s podacima iz ispitivanja ILLUMINATE-A.

Slika 3: ILLUMINATE-B: Postotna promjena omjera oksalata i kreatinina u slučajnom uzorku urina u odnosu na početnu vrijednost po mjesecima



U 6. je mjesecu 9 od 18 bolesnika postiglo gotovo normalizaciju ($\leq 1,5 \times \text{GGN}$) omjera oksalata i kreatinina u slučajnom uzorku urina, uključujući 1 bolesnika koji je postigao normalizaciju ($\leq \text{GGN}$). U 12. je mjesecu 10 do 18 bolesnika postiglo gotovo normalizaciju ($\leq 1,5 \times \text{GGN}$) omjera oksalata i kreatinina u slučajnom uzorku urina, uključujući 2 bolesnika koji su postigli normalizaciju ($\leq \text{GGN}$).

Nadalje, od početka do 6. mjeseca (prosjeck od 3. do 6. mjeseca) zabilježena je srednja vrijednost smanjenja razine oksalata u plazmi od 31,7 % (95 % CI: 23,9; 39,5). Snižene razine oksalata u plazmi opažene u razdoblju primarne analize održane su uz nastavak liječenja lumasiranom do kraja 60. mjeseca, uz srednju vrijednost smanjenja od 24,8 % (95 % CI: 15,7; 59,5) u 60. mjesecu.

U svih bolesnika u kojih je nastavljeno s primjenom eGFR je ostao stabilan. Tijekom liječenja lumasiranom do 60 mjeseci godišnja stopa promjene vrijednosti eGFR u odnosu na početnu iznosila je 0,26 ml/min/1,73 m² na godinu.

Stopa događaja bubrežnih kamenaca po osobi-godini zabilježena u 12-mjesečnom razdoblju prije pristanka i tijekom 6-mjesečnog razdoblja primarne analize iznosila je 0,24 (95 % CI: 0,09; 0,63) odnosno 0,24 (95 % CI: 0,06; 0,96). Ukupna stopa događaja bubrežnih kamenaca po osobi-godini u 60. mjesecu ispitivanja iznosila je 0,11 (95 % CI: 0,06; 0,21), a 77,8 % bolesnika nije imalo događaje bubrežnih kamenaca tijekom ispitivanja.

Tijekom procjene medularne nefrokalcinoze, pokazan je trend poboljšanja tijekom razdoblja od 60 mjeseci. Među 18 bolesnika liječenih 60 mjeseci, njih 14 imalo je medularnu nefrokalcinozu na početku ispitivanja. U 12 od tih 14 bolesnika došlo je do poboljšanja; u 10 bolesnika poboljšanje je odgovaralo stanju bez nefrokalcinoze (definirano kao stupanj 0, bilateralno), u 1 nije bilo promjene, a u 1 je bolesnika poboljšanje bilo neodređeno (jedan se bubrež poboljšao, ali drugi se pogoršao). Od 4 bolesnika koji na početku ispitivanja nisu imali nefrokalcinozu, ni u jednog nije bilo promjene u 60. mjesecu.

ILLUMINATE-C

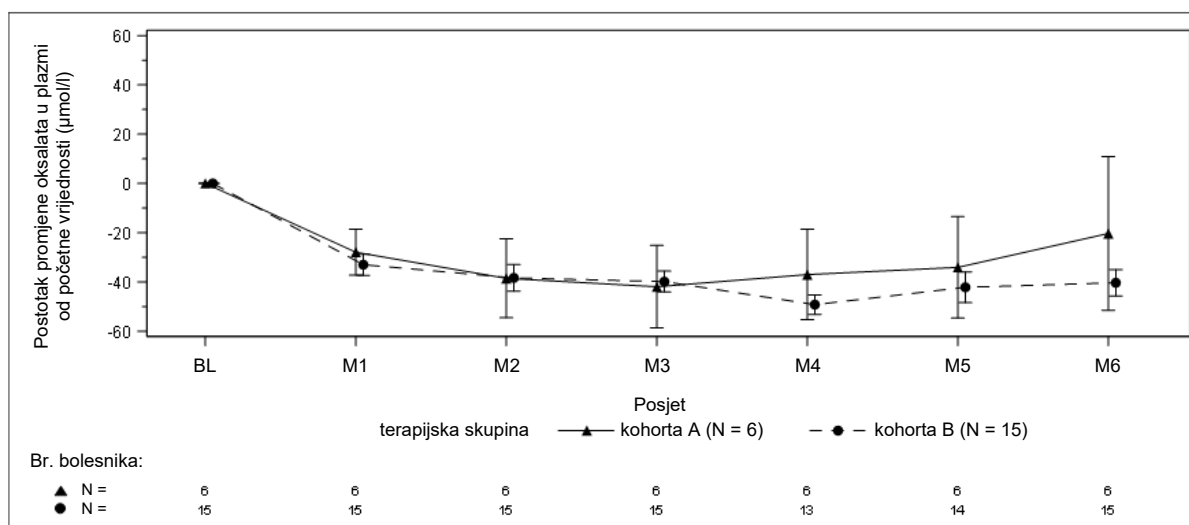
U tijeku je multicentrično ispitivanje s jednom skupinom bolesnika s PH1 i uznapredovalom bubrežnom bolešću (eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² u bolesnika u dobi od 12 mjeseci i starijih i povišen kreatinin u serumu u bolesnika mlađih od 12 mjeseci), među kojima su i bolesnici na hemodijalizi u koje je uključen i liječen lumasiranom ukupno 21 bolesnik. Ispitivanje ILLUMINATE-C uključuje 2 kohorte: kohortu A sa 6 bolesnika kojima u vrijeme uključivanja u ispitivanje nije bila potrebna dijaliza i kohortu B s 15 bolesnika koji su tada bili na stabilnom režimu hemodijalize. Bolesnici su primili preporučeni režim doziranja lumasirana na temelju tjelesne težine (vidjeti dio 4.2).

Medijan dobi bolesnika u trenutku primanja prve doze iznosio je 8,9 godina (raspon: od 0 do 59 godina); bilo je 57,1 % muškaraca i 76,2 % bijelaca. U bolesnika u kohorti A medijan razine oksalata u plazmi iznosio je 57,94 $\mu\text{mol/l}$. U bolesnika u kohorti B medijan razine oksalata u plazmi iznosio je 103,65 $\mu\text{mol/l}$.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bio je postotak promjene oksalata u plazmi od početne vrijednosti do vrijednosti u 6. mjesecu (prosjeak od 3. do 6. mjeseca) za kohortu A (N = 6) i postotak promjene oksalata u plazmi prije dijalize od početne vrijednosti do vrijednosti u 6. mjesecu (prosjeak od 3. do 6. mjeseca) za kohortu B (N = 15).

Tijekom 6-mjesečnog razdoblja primarne analize, oksalat u plazmi bolesnika snizio se već nakon 1 mjeseca u obje kohorte. Postotak promjene u razini oksalata u plazmi od početne vrijednosti do vrijednosti u 6. mjesecu (prosjeak od 3. do 6. mjeseca) za kohortu A, kao srednja vrijednost razlike dobivene metodom najmanjih kvadrata, iznosio je -33,3 % (95 % CI: -81,82; 15,16), dok je za kohortu B srednja vrijednost razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata iznosila -42,4 % (95 % CI: -50,71; -34,15).

Slika 4: ILLUMINATE-C: Postotna promjena od početne vrijednosti oksalata u plazmi ($\mu\text{mol/l}$) na svakom posjetu tijekom razdoblja primarne analize



Rezultati su grafički prikazani kao srednje vrijednosti ($\pm$ SEM) postotka promjene od početne vrijednosti.

Kratice: BL = početna vrijednost; M = mjesec; SEM = standardna pogreška srednje vrijednosti.

Za kohortu A, početna vrijednost definirana je kao srednja vrijednost oksalata u svim uzorcima plazme prikupljenim prije prve doze lumasirana; za kohortu B, početna vrijednost definirana je kao vrijednost oksalata u zadnja četiri uzorka plazme prije dijalize prikupljena prije prve doze lumasirana. U kohorti B upotrijebljeni su samo uzorci prije dijalize.

U kohorti A srednja vrijednost (SD) eGFR-a bila je 19,85 (9,6) ml/min/1,73 m² na početku i 16,43 (9,8) ml/min/1,73 m² nakon 6 mjeseci.

Stopa događaja bubrežnih kamenaca po osobi-godini za kohortu A zabilježena 12 mjeseci prije pristanka iznosila je 3,20 (95 % CI: 1,96; 5,22), a tijekom 6-mjesečnog razdoblja primarne analize 1,48 (95 % CI: 0,55; 3,92).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Oxlumo u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije bolesnika s hiperoksalurijom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene lumasiran se brzo apsorbira uz medijan (raspon) vremena do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (t_{max}) od 4 (od 0,5 do 12) sata. U djece i odraslih s PH1 tjelesne težine ≥ 20 kg vršna koncentracija lumasirana u plazmi (C_{max}) i područje ispod krivulje koncentracije od početka do zadnje mjerljive koncentracije nakon doziranja (AUC_{0-last}) nakon preporučene doze lumasirana od 3 mg/kg iznosile su 529 (od 205 do 1130) ng/ml odnosno 7400 (od 2890 do 10 700) ng·h/ml. U djece težine manje od 20 kg C_{max} i AUC_{0-last} lumasirana nakon preporučene doze lumasirana od 6 mg/kg iznosile su 912 (od 523 do 1760) i 7960 (od 5920 do 13 300). Koncentracije lumasirana bile su mjerljive od 24 do 48 sati nakon primjene doze.

Distribucija

U uzorcima plazme zdravih odraslih osoba vezanje lumasirana za proteine pri klinički relevantnim koncentracijama je umjereno do visoko (od 77 do 85 %). Za odraslog bolesnika s PH1 populacijska procjena prividnog centralnog volumena distribucije ($V_{d/F}$) lumasirana iznosi 4,9 l. Lumasiran se nakon supkutane primjene primarno distribuira u jetru.

Biotransformacija

Lumasiran se metabolizira endonukleazama i egzonukleazama u kraće oligonukleotide. *In vitro* ispitivanja pokazuju da lumasiran nije podložan metabolizmu putem enzima CYP450.

Eliminacija

Lumasiran se primarno eliminira iz plazme preuzimanjem u jetru, a samo je 7 do 26 % primijenjene doze prisutno u urinu u obliku lumasirana, prema objedinjenim podacima iz ispitivanja sa zdravim odraslim ispitanicima i bolesnicima s PH1 starijima od 6 godina. Srednja vrijednost (% CV) terminalnog poluvijeka lumasirana u plazmi iznosi 5,2 (47 %) sata. Populacijska procjena prividnog klirensa iz plazme iznosila je 26,5 l/h za prosječnu odraslu osobu težine 70 kg. Srednja vrijednost bubrenog klirensa lumasirana bila je neznatna u rasponu od 2 do 3,4 l/h u pedijatrijskih i odraslih bolesnika s PH1.

Linearnost/nelinearnost

Lumasiran je pokazao linearnu do blago nelinearnu, vremenski neovisnu farmakokinetiku u plazmi nakon jednokratnih supkutanih doza u rasponu od 0,3 do 6 mg/kg te višekratnih doza od 1 do 3 mg/kg jedanput mjesečno ili 3 mg/kg kvartalno. Nakon ponovljenog doziranja jednom mjesečno ili kvartalno nije bilo akumulacije lumasirana u plazmi.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Koncentracije lumasirana u plazmi ne odražavaju opseg ni trajanje farmakodinamičke aktivnosti lumasirana. Brzo i ciljano preuzimanje lumasirana u jetru rezultira brzim smanjenjem koncentracija u plazmi. Lumasiran u jetri pokazuje dug poluvijek koji dovodi do održanja farmakodinamičkog učinka tijekom mjesečnog ili kvartalnog intervala doziranja.

Interakcije

In vitro ispitivanja pokazuju da lumasiran nije supstrat ni inhibitor enzima citokroma P450 (CYP). Ne očekuje se da lumasiran inhibira ni inducira enzime CYP niti da modulira aktivnost prijenosnika lijekova.

Posebne populacije

Starije osobe

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika u dobi ≥ 65 godina. Dob nije bila značajna kovarijabla u farmakokinetici lumasirana.

Spol i rasa

U kliničkim ispitivanjima nije bilo razlike u izloženosti u plazmi niti u farmakodinamici lumasirana prema spolu ili rasi.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2). Ograničeni farmakokinetički podaci u bolesnika s blagim i prolaznim povišenjem razine ukupnog bilirubina (ukupni bilirubin > 1 do $1,5 \times \text{GGN}$) pokazali su usporedivu izloženost lumasiranu u plazmi te sličnu farmakodinamiku kao u bolesnika s normalnom funkcijom jetre. Prema objavljenoj literaturi ekspresija receptora asijaloglikoproteina u jetri, tj. receptora odgovornih za preuzimanje lumasirana, manja je u bolesnika s oštećenjem jetre. Neklinički podaci upućuju na to da to ne mora utjecati na preuzimanje u jetru ni na farmakodinamiku pri terapijskim dozama. Klinička relevantnost tih podataka nije poznata.

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici s blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR od 60 do < 90 ml/min/1,73 m²) imali su usporedivu izloženost lumasiranu u plazmi kao bolesnici s normalnom funkcijom bubrega (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR od 30 do < 60 ml/min/1,73 m²) C_{max} je bio sličan kao u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega; na temelju ograničenih podataka AUC je bio 25 % viši. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR od 15 do < 30 ml/min/1,73 m²), bolesnika s ESRD-om (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) ili bolesnika koji su na dijalizi (vidjeti dio 4.2), unutar iste kategorije tjelesne težine, zabilježen je prolazan porast C_{max} za 1,8 do 3,6 puta i porast AUC_{0–last} za 1,6 do 3,1 puta (vidjeti dio 5.2). Porast je bio prolazan kako se koncentracija u plazmi snizila ispod granice detekcije unutar 24 do 48 sati, slično kao u bolesnika bez oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2 Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)). Farmakodinamika u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 90 ml/min/1,73 m²), uključujući bolesnike s ESRD-om (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) ili one na dijalizi, bila je slična onoj u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Podaci za djecu mlađu od 1 godine su ograničeni. U djece tjelesne težine < 20 kg, C_{max} lumasirana bio je dvostruko veći zbog nominalno više doze od 6 mg/kg i brže apsorpcije. Farmakodinamika lumasirana bila je usporediva u pedijatrijskih bolesnika (dobi od 4 mjeseca do 17 godina) i odraslih, bez obzira na privremeno veće koncentracije u plazmi u djece tjelesne težine < 20 kg zbog brze i izraženije distribucije lumasirana u jetru.

Tjelesna težina

Uz preporučeni režim doziranja C_{max} u djece tjelesne težine < 20 kg bio je dvostruko veći, dok je AUC bio sličan u svim ispitanim kategorijama tjelesne težine (od 6,2 do 110 kg).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala.

U štakora, ali ne i u majmuna, primijećene su mikroskopske promjene u jetri (npr. vakuolizacija hepatocita, mitotičke i kariomegalije), popraćene smanjenjem razine fibrinogena u plazmi i drugim laboratorijskim promjenama. Razlog prividne specifičnosti za glodavce nije jasan te nije poznato je li nalaz relevantan za ljude.

Lumasiran nije pokazao štetne učinke na plodnost mužjaka i ženki, kao ni na prenatalni i postnatalni razvoj u štakora. U ispitivanjima embriofetalnog razvoja na štakorima i kunićima uočene su abnormalnosti kostura, ali pri višestruko većim izloženostima od terapijske izloženosti u ljudi. Razine pri kojima nisu opažene nuspojave (engl. *no observed adverse effects level*, NOAEL) bile su približno 20 do 70 puta više (na temelju mjesečnih izloženosti).

Ispitivanje toksičnosti s pronalaženjem raspona doze u tek okoćenih štakora nije pokazalo povećanu toksikološku ili farmakološku osjetljivost štakora na lumasiran pri dvostruko većoj izloženosti od terapijske izloženosti ljudi (na temelju mjesečnih izloženosti).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidroksid (za podešavanje pH) (E524)
fosfatna kiselina (za podešavanje pH) (E338)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon prvog otvaranja

Nakon otvaranja bočice lijek se mora upotrijebiti odmah.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica s gumenim čepom obloženim fluoropolimerom i aluminijskim prstenom s *flip-off* kapicom. Jedna bočica sadrži 0,5 ml otopine za injekciju.

Pakiranje sadrži jednu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ovaj lijek dolazi spreman za upotrebu te je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.

Samo za supkutanu primjenu

Priprema za primjenu

- Prije primjene je potrebno pripremiti pribor koji ne dolazi priložen u pakiranju, a potreban je za primjenu lijeka, što uključuje sterilnu štrcaljku (od 0,3 ml, 1 ml ili 3 ml), iglu debljine 18 G te iglu debljine od 25 G do 31 G.

- Potreban volumen lijeka Oxlumo treba izračunati na temelju preporučene doze prema težini (vidjeti dio 4.2).
- Za izvlačenje lijeka Oxlumo iz bočice treba upotrijebiti iglu od 18 G. Bočicu treba držati uspravno ili lagano nagnutu, a ravni kraj igle treba usmjeriti prema dolje.
- Za volumene manje od 0,3 ml preporučuje se sterilna štrcaljka od 0,3 ml.
- Lijek primijenite sterilnom iglom debljine od 25 G do 31 G i duljine 13 mm ili 16 mm za supkutanu injekciju.
- Napomena: Ovaj lijek nemojte gurati u iglu širine od 25 G do 31 G.
- Štrcaljke, igle za prijenos i igle za injiciranje upotrijebite samo jednom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1496/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. studenog 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: 04. kolovoza 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml otopina za injekciju
lumasiran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži lumasirannatrij u količini koja odgovara 189 mg lumasirana.

Jedna bočica sadrži 94,5 mg lumasirana u 0,5 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

natrijev hidroksid (E524)

fosfatna kiselina (E338)

voda za injekcije

Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju

94,5 mg/0,5 ml

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu upotrebu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1496/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Oxylumo

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml otopina za injekciju
lumasiran

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

94,5 mg/0,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml otopina za injekciju lumasiran

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Oxlumo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Oxlumo
3. Kako se Oxlumo daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Oxlumo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Oxlumo i za što se koristi

Što je Oxlumo

Oxlumo sadrži djelatnu tvar lumasiran.

Za što se Oxlumo koristi

Oxlumo se koristi za liječenje primarne hiperoksalurije tipa 1 (PH1) u odraslih i djece svih dobni podskupina.

Što je PH1

PH1 je rijetka bolest zbog koje jetra proizvodi previše tvari koja se naziva oksalat. Bubrezi uklanjaju oksalat iz tijela putem mokraće. U ljudi s bolešću PH1 višak oksalata može se nakupiti u bubrezima i uzrokovati bubrežne kamence te poremetiti normalan rad bubrega. Nakupljeni oksalat može oštetiti i druge dijelove tijela, kao što su oči, srce, koža i kosti. To se naziva oksaloza.

Kako Oxlumo djeluje

Lumasiran, djelatna tvar u lijeku Oxlumo, smanjuje količinu enzima zvanog glikolat oksidaza, koji se stvara u jetri. Glikolat oksidaza je jedan od enzima koji sudjeluju u proizvodnji oksalata. Smanjivanjem količine tog enzima, u jetri se proizvodi manje oksalata i razine oksalata u mokraći i krvi također padaju. To može pomoći u smanjenju učinaka bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Oxlumo

Oxlumo Vam se ne smije davati:

- ako imate tešku alergiju na lumasiran ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite ovaj lijek.

Liječnik Vas može nadzirati radi znakova metaboličke acidoze (nakupljanja kiseline u tijelu) ako imate teško oštećenje funkcije bubrega.

Drugi lijekovi i Oxlumo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će odlučiti hoćete li uzimati lijek Oxlumo nakon što razmotri očekivanu korist za Vaše zdravlje, kao i rizik za nerođeno dijete.

Dojenje

Ovaj se lijek može izlučiti u majčino mlijeko te bi mogao utjecati na dojenče. Ako dojite, prije primanja ovog lijeka zatražite savjet liječnika. Liječnik će Vam pomoći odlučiti da li prestati dojiti ili prekinuti liječenje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Oxlumo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se Oxlumo daje

Koliko se lijeka Oxlumo daje

Liječnik će izračunati količinu lijeka koju Vam treba dati. Doza ovisi o vašoj tjelesnoj težini. Liječnik će dozu uskladiti s promjenama Vaše težine.

Prve doze (udarne doze) dobivat ćete jednom mjesečno; dobit ćete 3 doze. Mjesec dana nakon zadnje udarne doze počete dobivati doze održavanja.

Tjelesna težina manja od 10 kg

- Udarne doze: 6 mg za svaki kg tjelesne težine, jednom mjesečno, 3 doze.
- Doze održavanja: 3 mg za svaki kg tjelesne težine, jednom mjesečno, počevši mjesec dana od zadnje udarne doze.

Tjelesna težina od 10 kg do manje od 20 kg

- Udarne doze: 6 mg za svaki kg tjelesne težine, jednom mjesečno, 3 doze.
- Doze održavanja: 6 mg za svaki kg tjelesne težine, jednom svaka 3 mjeseca, počevši mjesec dana od zadnje udarne doze.

Tjelesna težina 20 kg ili veća

- Udarne doze: 3 mg za svaki kg tjelesne težine, jednom mjesečno, 3 doze.
- Doze održavanja: 3 mg za svaki kg tjelesne težine, jednom svaka 3 mjeseca, počevši mjesec dana od zadnje udarne doze.

Kako se lijek Oxlumo daje

Ovaj će Vam lijek davati liječnik ili medicinska sestra.

- Daje se injekcijom pod kožu (supkutano) u predio trbuha (abdomena) ili, u nekim slučajevima, u nadlakticu ili bedro. Svaku ćete injekciju primiti u drugo mjesto.
- Možda ćete, ovisno o dozi, dobiti više od jedne potkožne injekcije.
- Liječnik ili medicinska sestra neće davati injekciju u područja kože gdje je ožiljak ili koja su crvena, upaljena ili otečena.

Ako primite više lijeka Oxlumo nego što ste trebali

U malo vjerojatnom slučaju da su Vam dali previše lijeka (predoziranje), liječnik ili medicinska sestra provjerit će imate li nuspojave.

Ako ste propustili dozu lijeka Oxlumo

Ako propustite dozu lijeka Oxlumo, savjetujte se s liječnikom ili medicinskom sestrom u najkraćem mogućem roku o tome kada uzeti sljedeću dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prilikom uzimanja lijeka Oxlumo mogu se javiti sljedeće nuspojave:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- Crvenilo, bol, svrbež, oticanje, nelagoda, promjene boje, kvržica, otvrdnuće, osip, modrice ili ljuštenje na mjestu primjene (reakcija na mjestu primjene).
- Bol ili osjećaj nelagode u trbuhu (bol u abdomenu)

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- Vrsta alergijske reakcije (preosjetljivost) – sa simptomima kao što su osip, nadraženost grla i suzenje očiju.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Oxlumo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj je lijek namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Nakon otvaranja bočice lijek se mora upotrijebiti odmah.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Liječnik ili medicinska sestra bacit će sve lijekove koji se više ne upotrebljavaju. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Oxlumo sadrži

- Djelatna je tvar lumasiran.
- Jedna bočica sadrži lumasirannatrij u količini koja odgovara 94,5 mg lumasirana.
- Drugi sastojci su voda za injekcije, natrijev hidroksid (E524) i fosfatna kiselina (E338) (pogledajte „Oxlumo sadrži natrij” u dijelu 2).

Kako Oxlumo izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj je lijek bistra, bezbojna do žuta otopina za potkožnu injekciju.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu za jednokratnu upotrebu s 0,5 ml otopine.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA

Tel: +371 67 717 847

medinfo.latvia@medisonpharma.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za upotrebu

Samo za supkutanu primjenu.

- Pripremite pribor koji ne dolazi priložen u pakiranju, a potreban je za primjenu lijeka, što uključuje sterilnu štrcaljku (od 0,3 ml, 1 ml ili 3 ml), iglu debljine 18 G te iglu debljine od 25 G do 31 G.
- Potreban volumen lijeka Oxlumo izračunajte na temelju preporučene doze prema težini. Ako je doza veća od 0,5 ml, morat ćete primijeniti više od jedne bočice. Najveći volumen prihvatljiv za primjenu u jednoj injekciji jest 1,5 ml. Ako je potrebno više od 1,5 ml, morat ćete primijeniti više od jedne potkožne injekcije.
- Da biste izvukli lijek Oxlumo iz bočice, upotrijebite iglu od 18 G i držite bočicu uspravno ili lagano nagnutu, a ravni kraj igle usmjerite prema dolje.
- Iglu i štrcaljku okrenite ravno prema gore pa kvrcnite štrcaljku da bi se svi mjehurići pokrenuli prema vrhu. Kada mjehurići isplivaju na vrh, lagano pogurajte klip da biste mjehuriće istisnuli iz štrcaljke. Provjerite je li u štrcaljki odgovarajuća količina lijeka.
- Lijek primijenite sterilnom iglom širine od 25 G do 31 G i duljine 13 mm ili 16 mm za supkutanu injekciju. Za volumene manje od 0,3 ml preporučuje se sterilna štrcaljka od 0,3 ml.
- Napomena: ovaj lijek nemojte gurati u iglu širine od 25 G do 31 G. Kada koristite štrcaljke od 0,3 ml (za inzulin), nemojte istiskivati mjehurić iz štrcaljke.
- Injekcija se može dati u abdomen, nadlaktice ili bedra. Razmotrite promjene mjesta primjene. Lijek nemojte davati na mjestu ožiljka ili u područja koja su crvena, upaljena ili otečena.
- Napomena: kada se supkutana injekcija primjenjuje u abdomen, treba izbjegavati primjenu u krugu od 2 cm oko pupka.
- Područje u koje namjeravate injicirati lijek očistite vatom natopljenom alkoholom i pričekajte da se sasvim osuši.
- Obavezno primijenite pravilnu tehniku davanja injekcije. Lijek nemojte injicirati u venu ili mišić.
- Zabodite iglu pod pravim kutom (90 stupnjeva) da biste injekciju dali neposredno ispod kože. U bolesnika koji imaju malo potkožnog tkiva iglu treba zabosti pod kutom od 45 stupnjeva.
- Dok probijate kožu, nemojte pritiskati klip. Kada igla prođe kroz kožu, pustite odignutu kožu pa polako i ujednačeno primijenite dozu. Nakon primjene lijeka pričekajte najmanje 5 sekundi prije nego što izvučete iglu iz kože. Po potrebi lagano pritisnite gazu ili vatu na mjesto injekcije. Nemojte vraćati poklopac na iglu.
- Napomena: da biste prevenirali oštećenje tkiva, hematome i modrice, nakon zabadanja igle nemojte aspirirati.
- Ako je za jednu dozu lijeka Oxlumo potrebno više injekcija, razmak između mjesta primjene mora biti najmanje 2 cm.
- Bočicu upotrijebite samo jednom. Nakon primjene doze sav neiskorišteni lijek u bočici zbrinite u skladu s nacionalnim propisima.

- Štrcaljke, igle za prijenos i igle za injiciranje upotrijebite samo jednom. Sve korištene štrcaljke i igle zbrinite u skladu s nacionalnim propisima.