

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

189 mg lumasziránnak megfelelő lumaszirán-nátriumot tartalmaz milliliterenként.

94,5 mg lumasziránt tartalmaz 0,5 ml-es injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen vagy sárgás oldat (pH: körülbelül 7; ozmolalitás: 240–360 mOsm/kg).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Oxlumo az 1-es típusú primer hyperoxaluria (PH1) kezelésére javallott minden korcsoportban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a hyperoxaluria kezelésében jártas orvosnak kell elkezdeni és felügyelni.

Adagolás

Az Oxlumo-t subcutan injekcióként kell beadni.

Az Oxlumo javasolt adagja telítő dózisokból áll, amelyeket havonta egyszer, 3 dózis beadásáig kell adni, ezeket az 1. táblázatban feltüntetettek szerinti fenntartó dózisok követik az utolsó telítő dózis után egy hónappal kezdve. Az adagolást a testtömeg alapján kell meghatározni.

A betegnek adandó dózist (mg-ban) és térfogatot (ml-ben) az alábbiak szerint kell kiszámítani:

$A \text{ beteg testtömege (kg)} \times \text{dózis (mg/ttkg)} = a \text{ gyógyszer teljes beadandó mennyisége (mg).}$

$A \text{ teljes mennyiség (mg) elosztva a koncentrációval (189 mg/ml)} = a \text{ gyógyszer teljes befecskendezendő térfogata (ml).}$

1. táblázat: az Oxlumo testtömegalapú adagolási rendje

Testtömeg	Telítő dózis	Fenntartó dózis (az utolsó telítő dózis után egy hónappal kezdve)
10 kg alatt	6 mg/ttkg havonta egyszer, 3 dóziséig	3 mg/ttkg havonta egyszer, az utolsó telítő dózis után egy hónappal kezdve
10 kg-tól 20 kg-ig	6 mg/ttkg havonta egyszer, 3 dóziséig	6 mg/ttkg 3 havonta egyszer (negyedévenként), az utolsó telítő dózis után egy hónappal kezdve
20 kg-tól	3 mg/ttkg havonta egyszer, 3 dóziséig	3 mg/ttkg 3 havonta egyszer (negyedévenként), az utolsó telítő dózis után egy hónappal kezdve

Haemodialízis-kezelésben részesülő betegek

Ha haemodialízis alkalmazásának napján adják be, az Oxlumo-t a haemodialízis-kezelés után kell alkalmazni.

Kihagyott dózis

Egy dózis késleltetése vagy kihagyása esetén a gyógyszert a lehető leghamarabb be kell adni. A legutóbb beadott adaghoz képest kell folytatni a havonta vagy negyedévenként végzett beadást.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A ≥ 65 éves betegek körében nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Az Oxlumo-t nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél. Nincs szükség dózismódosításra olyan betegeknél, akiknél az összbilirubin átmeneti emelkedése tapasztalható (összbilirubin $>1,0-1,5 \times \text{ULN}$; ULN= upper limit of normal, a normálérték felső határa). Közepesen súlyos vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra vesekárosodás (becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ideértve a végstádiumú vesebetegséget (end-stage renal disease, ESRD) vagy dialíziskezelés esetén (lásd 5.2 pont). Korlátozott számú adat áll rendelkezésre ESRD-ben szenvedő és dialíziskezelésben részesülő betegek esetében, és ezeket a betegeket körültekintően kell kezelni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

1 év alatti életkorú betegeknél korlátozottan állnak rendelkezésre adatok. Ezek a betegek kellő körültekintéssel kezelendők (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Kizárólag subcutan alkalmazásra.

Ez a gyógyszer beadásra kész oldat formájában, egyszer használatos injekciós üvegben kerül forgalomba.

- Az Oxlumo szükséges térfogatát a javasolt testtömegalapú dózis szerint kell kiszámítani az 1. táblázatban bemutatottak szerint.
- 0,5 ml-nél (94,5 mg-nál) nagyobb dózis esetében egynél több injekciós üvegre lesz szükség.

- Az egyetlen injekcióban beadható maximális megengedett térfogat 1,5 ml. Az 1,5 ml-nél nagyobb mennyiséget igénylő dózisokat több injekcióban kell beadni (az összesített dózist egyenlően kell elosztani a fecskendőkből, hogy minden egyes injekció térfogata körülbelül ugyanannyi legyen), az injekció beadásának helyén az injektált volumen miatt potenciálisan kialakuló kellemetlen érzés minimalizálása érdekében.
- A gyógyszer ne érje el a tű csúcsát az előtt, hogy a tű bejutna a subcutan térbe.
- A gyógyszert subcutan injekcióban kell beadni a has, felkar vagy a comb területén.
- Az egymást követő injekciók vagy dózisok között javasolt a beadási helyek váltogatása.
- Ezt a gyógyszert nem szabad hegyszövetbe, illetve kipirosodott, gyulladt vagy duzzadt bőrterületre injektálni.

Az Oxlumo-t egészségügyi szakembernek kell beadnia. A gyógyszer beadása előtti elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban. Az alkalmazásra vonatkozó utasításokat lásd a kizárólag egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztatóban, a betegtájékoztató végén.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni súlyos túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Súlyos vesekárosodás vagy végstádiumú veseelégtelenség

A lumaszirán-kezelés megemeli a plazma glikolátszintjét, ami megnövelheti a metabolikus acidosis megjelenésének vagy súlyosbodásának kockázatát súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ezért ezeknél a betegeknél monitorozni kell a metabolikus acidosis jeleit és tüneteit.

Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodás

A közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén csökkenhet a kezelés hatásossága. Ezért ezeknél a betegeknél monitorozni kell a hatásosságot (lásd 5.2 pont).

Ismert hatású segédanyagok

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós klinikai vizsgálatokat nem végeztek (lásd 5.2 pont).

Együttes alkalmazás piridoxinnal

A piridoxin együttes alkalmazása nem befolyásolta érdemben a lumaszirán farmakodinámiás jellemzőit és farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A lumaszirán terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Az Oxlumo terhesség alatti alkalmazásához mérlegelni kell a terápia előnyét az anya szempontjából és a potenciális kockázatokat a magzat szempontjából.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a lumaszirán/metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az Oxlumo alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a lumaszirán humán termékenységre kifejtett hatásáról. Az állatkísérletek során nem mutattak ki a hímek vagy nőtények termékenységére kifejtett hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Oxlumo nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalója

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az injekció helyén fellépő reakció (35%) és az abdominalis fájdalom (16%) voltak.

Mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatokban tapasztalt és spontán bejelentésekből származó, a lumasziránnal összefüggésbe hozott mellékhatások az alábbi táblázatban találhatók. A mellékhatások a MedDRA szervrendszerek alatt az előnyben részesített kifejezésekkel vannak megadva és gyakoriság szerint vannak bemutatva. A mellékhatások gyakorisága az alábbi kategóriákba sorolható: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: mellékhatások

Szervrendszeri besorolás	Mellékhatás	Gyakoriság
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Hypersensitivitas ^a	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Abdominalis fájdalom ^b	Nagyon gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az injekció helyén fellépő reakció ^c	Nagyon gyakori

^a Forgalomba hozatalt követő alkalmazás során jelentett mellékhatás.

^b Beletartozik az abdominalis fájdalom, gyomortáji fájdalom, alhasi fájdalom, abdominalis diszkomfortérzés és abdominalis érzékenység.

^c Beletartozik az injekció helyén fellépő reakció, injekció helyén fellépő erythema, injekció helyén fellépő fájdalom, injekció helyén fellépő viszketés, injekció helyén fellépő duzzanat, injekció helyén fellépő diszkomfortérzés, injekció helyén fellépő elszíneződés, injekció helyén fellépő szöveti keményedés, injekció helyén fellépő induratio, injekció helyén fellépő kiütés, injekció helyén fellépő véraláfutás, injekció helyén fellépő haematoma, valamint injekció helyén fellépő bőrhámlás.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Injekció helyén fellépő reakciók

Placebokontrollos és nyílt klinikai vizsgálatokban injekció helyén fellépő reakciókat jelentettek a 98 beteg közül 34-nél (34,7%). A leggyakoribb tünet az erythema, a duzzanat, a fájdalom, a haematoma, a viszketés és az elszíneződés volt. Az injekció helyén fellépő reakciók többsége az injekció beadásának napján jelentkezett; az injekció helyén fellépő reakciók kevesebb mint 2%-a 5 vagy ennél több nappal az injekció beadása után fordult elő. Az injekció helyén fellépő reakciók általában enyhék voltak, két napon belül megszűntek, és nem eredményezték a kezelés megszakítását vagy leállítását.

Abdominalis fájdalom

A placebokontrollos vizsgálatban abdominalis fájdalmat a 13, placebóval kezelt beteg közül 1-nél (7,7%), és a 26, lumasziránnal kezelt beteg közül 4-nél (15,4%) jelentettek. A placebokontrollos és a nyílt klinikai vizsgálatban 98 beteg közül 16-nál (16,3%) jelentettek abdominalis fájdalmat, beleértve a gyomortáji vagy alhasi fájdalmat, abdominalis diszkomfortérzést vagy abdominalis érzékenységet. Az események többsége enyhe és átmeneti volt, és kezelés nélkül elmúlt. Egyik sem eredményezte a kezelés leállítását.

Hosszú távú biztonságosság

Az ILLUMINATE-A és az ILLUMINATE-B nyílt elrendezésű kiterjesztett időszakjaiban (medián kezelési időtartam 55 hónap, illetve 55,5 hónap) a lumaszirán biztonságossági profilja összhangban volt a lumaszirán ismert biztonságossági profiljával.

Gyermekek és serdülők

A lumaszirán biztonságossági profilja hasonló volt a gyermek- és serdülőkorú (4 hónapos és betöltött 18. életév közötti), illetve felnőtt PH1-betegeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén javasolt a beteg orvosilag indokolt monitorozása a mellékhatások jeleinek és tüneteinek tekintetében, és ilyen esetben megfelelő tüneti kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A tápcsatorna és az anyagcsere egyéb gyógyszerei, ATC kód: A16AX18.

Hatásmechanizmus

A lumaszirán egy kétszálú kis interferáló ribonukleinsav (siRNS), amely csökkenti a glikolát-oxidáz (GO) enzim szintjét úgy, hogy a hepatocytákban RNS-interferencia révén megcélozza a hidroxisav-oxidáz 1 (HAOI) gén messenger ribonukleinsavát (mRNS). A csökkent GO enzimszint csökkenti az elérhető glioxilát mennyiségét, ami az oxaláttermelés egyik szubsztrátja. Ez a vizelet és a plazma oxalátszintjének csökkenését eredményezi, ami a PH1-betegeknél a betegség megnyilvánulása mögött húzóó ok. Mivel a GO enzim upstream irányban található a hibás alanin-glioxilát-aminotranszferáz

(AGT) enzimhez képest, ami a PH1 betegséget okozza, a lumaszirán hatásmechanizmusa nem függ a betegséget okozó *AGXT* gén mutációjától.

Immunogenitás

PH1-ben szenvedő betegeknél és egészséges önkénteseknél klinikai vizsgálatokban adott Oxlumo hatására gyógyszerellenes antitesteket (ADA) mutattak ki (120 személy közül 7 személy [5,8%] kapott pozitív eredményt az ADA vizsgálatokor). Az ADA-titerek alacsonyak és általában átmenetiek voltak, és nem figyeltek meg bizonyítékot az ADA farmakokinetikára, hatékonyságra vagy biztonságosságra gyakorolt hatására. Az adatok azonban továbbra is korlátozottak.

Klinikai hatásosság

A lumaszirán hatásosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban tanulmányozták 6 éves és idősebb, PH1-ben szenvedő betegeknél (ILLUMINATE-A), egy egykaros klinikai vizsgálatban PH1-ben szenvedő, 6 évesnél fiatalabb betegeknél (ILLUMINATE-B), valamint egy egykaros klinikai vizsgálatban PH1-ben szenvedő gyermek és felnőtt betegeknél, akik előrehaladott vesebetegségben szenvedtek, közöttük olyan betegekkal, akik haemodialízis-kezelésben részesültek (ILLUMINATE-C).

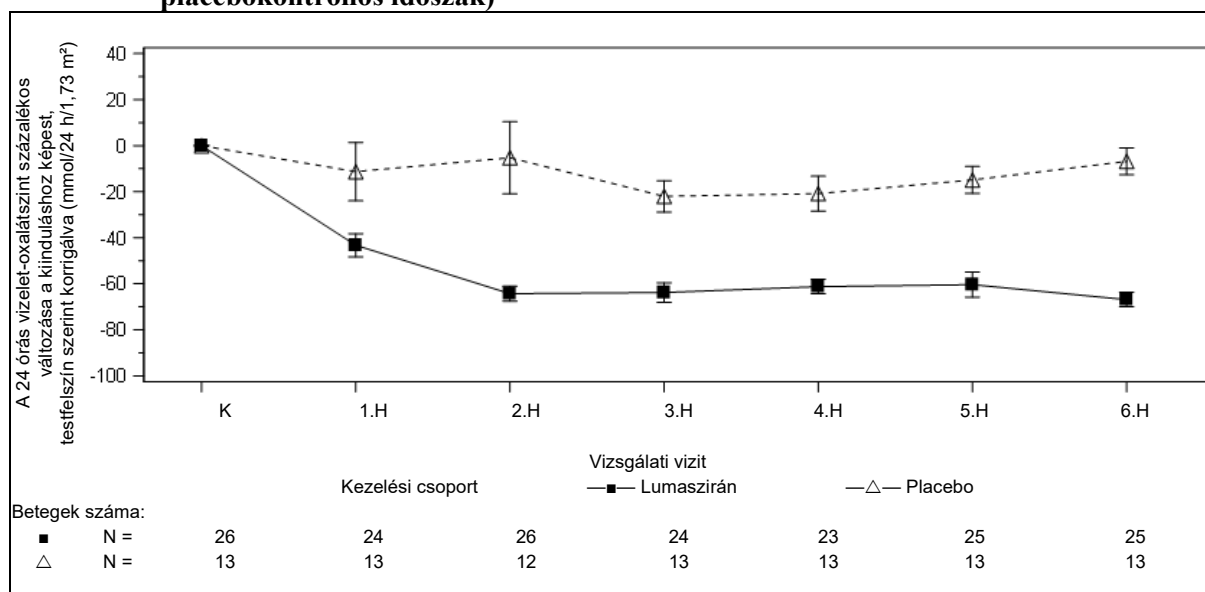
ILLUMINATE-A

Összesen 39 PH1-beteg randomizáltak 2:1 arányban, hogy subcutan lumasziránt vagy placebót kapjanak a 6 hónapos, kettős vak, placebokontrollos időszakban. Legalább 30 ml/min/1,73 m² eGFR-rel rendelkező, 6 éves és idősebb betegeket vontak be, akik 3 adag 3 mg/ttkg-os telítő dózis lumasziránt vagy placebót kaptak havonta egyszer, amit negyedévente 3 mg/ttkg-os fenntartó lumaszirán vagy placebo dózisok követtek (lásd 4.2 pont). A 6 hónapos kettős vak kezelési időszak után a betegek – beleértve az eredetileg placebót kapó betegek is – beléptek a legfeljebb 54 hónapos kiterjesztett időszakba, amelyben lumasziránt kaptak. A teljes lumaszirán-expozíció 165,7 betegév volt.

A 6 hónapos kettős vak, placebokontrollos időszakban 26 beteg kapott lumasziránt és 13 beteg kapott placebót. Az első adag idején a betegek medián életkora 14,9 év volt (tartomány: 6,1–61 év); a betegek 66,7%-a volt férfi és 76,9%-a volt fehér bőrű. A 24 óra alatt a vizelettel kiválasztott oxalátszint mediánja, testfelszín (body surface area, BSA) szerint korrigálva 1,72 mmol/24 h/1,73 m² volt, az egyszeri vizeletből való méréskor a medián oxalát:kreatinin arány a kiinduláskor 0,21 mmol/mmol volt, és a plazma medián oxalátszintje a kiinduláskor 13,1 mikromol/l volt. Összességében a betegek 33,3%-ának normál volt a vesefunkciója (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), 48,7%-ának volt enyhe vesekárosodása (eGFR 60 – < 90 ml/min/1,73 m²) és 18%-ának volt közepesen súlyos vesekárosodása (eGFR 30 – < 60 ml/min/1,73 m²). Kiinduláskor a vizsgálatba bevont betegek közül 84,6% jelentett tünetekkel jelentkező vesekövet és 53,8% nephrocalcinosiszt a kórtörténetéből. A kezelési karok kiegyenlítettek voltak a kiinduláskor az életkor, a vizelet oxalátszint és az eGFR tekintetében.

Az elsődleges végpont a kiinduláshoz képest a 24 órás vizelettel kiválasztott oxalát szintjében tapasztalt százalékos csökkenés volt a 3. és a 6. hónap között, amit a testfelszín szerint korrigáltak. A lumaszirán esetében statisztikailag szignifikánsan, 65,4%-kal csökkent a testfelszín szerint korrigált 24 órás vizelet-oxalátszint, miközben a placebo esetében 11,8%-kal, ami 53,5%-os különbséget jelent (95%-os CI: 44,8–62,3; p < 0,0001). Az elsődleges végponttal konzisztensen 60,5%-os csökkenést figyeltek meg a 6. hónapban az egyszeri vizeletből mért oxalát:kreatinin arányban a lumaszirán-karon, míg a placebokaron 8,5%-os emelkedést tapasztaltak. Továbbá a lumasziránnal kezelt betegeknél gyors és tartós csökkenést tapasztaltak a 24 órás, testfelszín szerint korrigált vizelet-oxalátszintben, amint azt az 1. ábra mutatja.

1. ábra: ILLUMINATE-A: a 24 órás vizelet-oxalátszint százalékos változása a kiinduláshoz képest, testfelszín szerint korrigálva, havonta (6 hónapos kettős vak, placebokontrollos időszak)



Rövidítések: K = kiindulás; H = hónap; SEM = átlag standard hibája.

Az eredményeket a kiinduláshoz viszonyított százalékos változás átlagaként ($\pm$ SEM) ábráztuk.

A 6. hónapban a lumasziránnal kezelt betegek körében nagyobb arányú volt normális vagy közel normális érték a testfelszín szerint korrigált 24 órás vizelet-oxalátszint tekintetében ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), mint a placebóval kezelt betegek körében, amint a 3. táblázat mutatja.

3. táblázat: ILLUMINATE-A: másodlagos végponti eredmények a 6 hónapos kettős vak, placebokontrollos időszak végére

Végpontok	Lumaszirán (N = 26)	Placebo (N = 13)	Kezelési különbség (95%-os CI)	p-érték
Azon betegek aránya, akiknél a 24 órás vizelet-oxalátszint a normálérték felső határa alatti vagy azzal egyenlő [‡]	0,52 (0,31–0,72) [§]	0 (0; 0,25) [§]	0,52 (0,23–0,70) [¶]	0,001 [#]
Azon betegek aránya, akiknél a 24 órás vizelet-oxalátszint $1,5 \times \text{ULN}$ vagy az alatti [‡]	0,84 (0,64–0,95) [§]	0 (0–0,25) [§]	0,84 (0,55–0,94) [¶]	< 0,0001 [#]
A plazma oxalátszintjének százalékos csökkenése a kiinduláshoz képest ^{*p}	39,8 (2,9) [†]	0,3 (4,3) [†]	39,5 (28,9–50,1)	< 0,0001

Rövidítések: ULN = normálérték felső határa; SEM = átlag standard hibája

Az eredmények folyadékkromatográfiával kapcsolt tandem tömegspektrometria assay-n alapulnak.

* A becslés a százalékos csökkenés legkisebb négyzetek (LS) átlagán alapul a 3., 4., 5. és 6. hónapban, ismételt mérések kevert modelljét alkalmazva.

† Legkisebb négyzetek átlaga (SEM).

‡ ULN = 0,514 mmol/24 h/1,73 m² a testfelszín szerint korrigált, 24 órás vizelet oxalátszintre.

§ 95%-os CI a Clopper–Pearson egzakt konfidenciaintervallumon alapul.

¶ A Newcombe-módszer segítségével, a Wilson-pontszám alapján került kiszámításra.

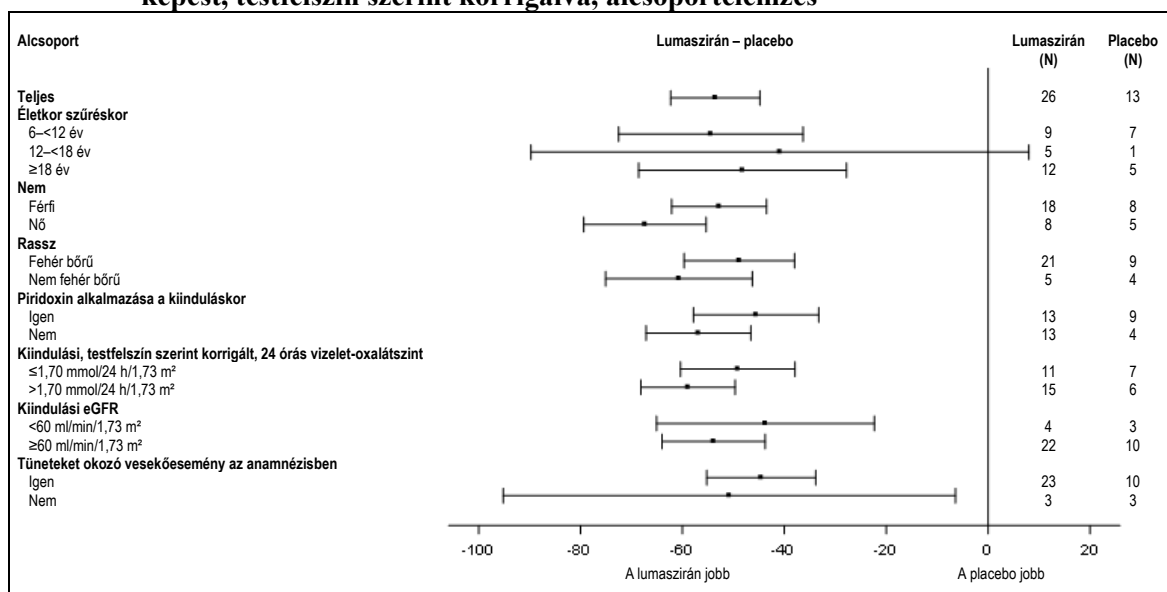
A p-érték a testfelszín szerint korrigált ($\leq 1,70$ vagy $> 1,70$ mmol/24 h/1,73 m²), 24 órás vizelet oxalátszinttel rétegzett Cochran–Mantel–Haenszel-teszten alapul.

^p 23 lumasziránnal és 10 placebóval kezelt betegnél elemezve, akik kiindulási szintje lehetővé tette a csökkenést.

A 24 órás vizelet-oxalátszint (testfelszín szerint korrigált érték) csökkenése a lumasziránt kapó PH1-betegeknél a placebót kapókkal összehasonlítva hasonló volt az összes előzetesen meghatározott

alcsoportban, így az életkor, nem, rassz, vesekárosodás, piridoxin (B₆-vitamin) induláskori alkalmazása szerinti alcsoportokban, valamint az anamnézisben vesekő okozta tünetekkel rendelkezők alcsoportjában (2. ábra).

2. ábra: ILLUMINATE-A: a 24 órás vizelet-oxalátszint százalékos változása a kiinduláshoz képest, testfelszín szerint korrigálva, alcsoportelemzés



A kettős vak időszakban megfigyelt oxalátszint-csökkenés a vizsgálat kiterjesztett időszakában is fennmaradt a folyamatos – legfeljebb 60 hónapig tartó – lumaszirán-kezelés mellett. Az eGFR, vesekőesemények (esemény betegévenként egységben jelölve) és a medullaris nephrocalcinosis felmérése a 6 hónapos kettős vak és a kiterjesztett időszakban történt, összesen legfeljebb 60 hónapig.

Az eGFR stabil maradt a lumasziránt kapó betegeknél. A 60 hónapig tartó lumaszirán-kezelés alatt a kiindulási értékhez viszonyított változás átlagos éves üteme -0,63 ml/perc/1,73 m²/év volt.

Az ILLUMINATE-A vizsgálatban lumasziránra és placebóra randomizált betegek között vesekőesemények betegévenkénti arányát a 4. táblázat mutatja be.

4. táblázat: ILLUMINATE-A: a lumaszirán- és a placebocsoportban között vesekőesemények betegévenkénti aránya

Időszak	Lumaszirán arány (95%-os CI)	Placebo arány (95%-os CI)
12 hónappal a belegyezést megelőzően	3,19 (2,57; 3,96)	0,54 (0,26; 1,13)
6 hónapos kettős vak időszak	1,09 (0,63; 1,88)	0,66 (0,25; 1,76)

A nyílt elrendezésű, kiterjesztett, legfeljebb 60 hónapos lumaszirán-kezelés alatt a vesekő események aránya 0,49 volt betegévenként, és a betegek 53,8%-ánál nem fordult elő vesekő esemény.

A kiinduláshoz képest a 6. hónapban a veseultrahanggal értékelt medullaris nephrocalcinosis eredményeket az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat: ILLUMINATE-A: medullaris nephrocalcinosisban szenvedő betegek a kiinduláshoz képest a 6 hónapos kettős vak, placebokontrollos időszakban*

Időpont	Kezelés (N)	Javulás	Nincs változás	Romlás
6. hónap	Lumaszirán (N = 22)	3	19	0
	Placebo (N = 12)	0	11	1

* A kiinduláskor és a megfelelő időpontban vesultrahanggal rendelkező betegeket értékelték.

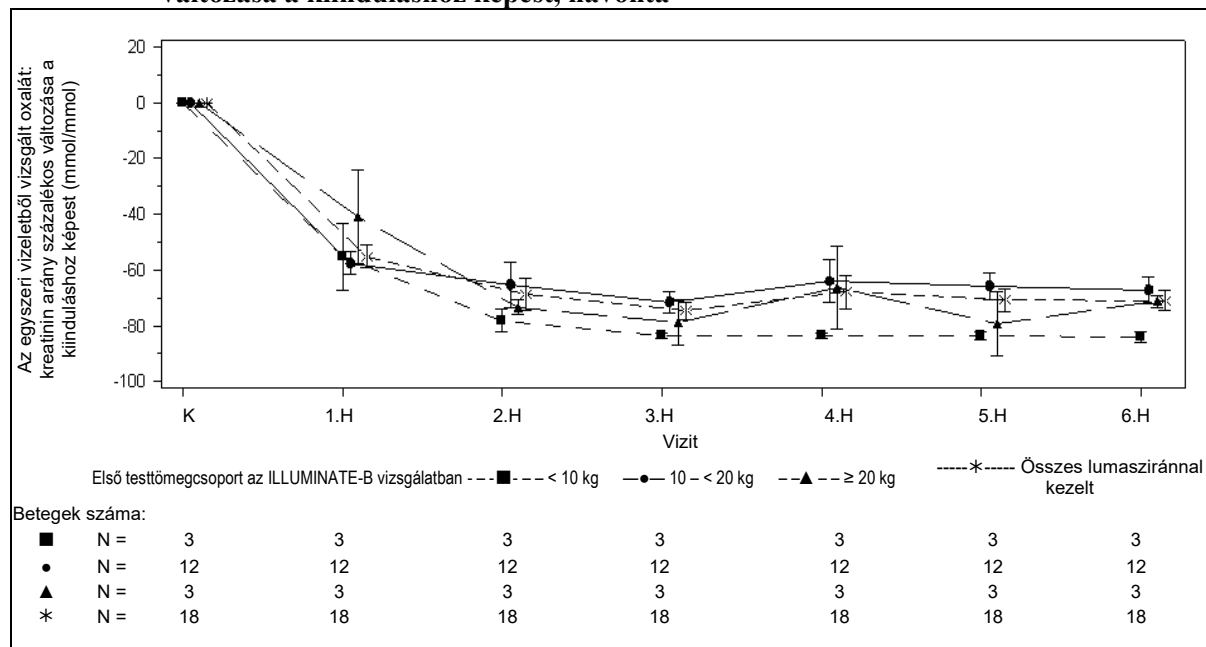
A medullaris nephrocalcinosis értékelését csak a vizsgálati populáció egy részében végezték el (17/26 lumaszirán/ lumaszirán beteget és 6/13 placebo/ lumaszirán beteget értékelték mind a kiinduláskor, mind az 54 hónapos kiterjesztési időszak végén). Ebben az alpopulációban az idő múlásával általános javulási tendencia mutatkozott.

ILLUMINATE-B

Összesen 18 beteget vontak be és kezeltek lumasziránnal egy folyamatban lévő, multicentrikus, egykaros, PH1-betegek körében végzett vizsgálatban (ILLUMINATE-B). A vizsgálatba 6 évesnél fiatalabb betegeket vontak be, ahol a 12 hónapos és idősebb betegek eGFR-értéke > 45 ml/min/1,73 m² volt és a 12 hónaposnál fiatalabb betegek szérum kreatininszintje normál volt. A 6. havi elsődleges elemzésben az első adag idején 3 beteg volt 10 kg alatt, 12 volt a 10 kg – 20 kg alatti tartományban, illetve 3 volt 20 kg vagy több. Az első adag idején a betegek medián életkora 51,4 hónap volt (tartomány: 4–74 hónap); a betegek 55,6%-a volt lány és 88,9%-a volt fehér bőrű. Az egyszeri vizeletből vizsgált oxalát:kreatinin arány mediánja a kiinduláskor 0,47 mmol/mmol volt. A 6 hónapos elsődleges elemzési időszak után a betegek egy kiterjesztett időszakba léptek be, amelyben legfeljebb 60 hónapig lumasziránt kaptak. A teljes lumaszirán-expozíció 83,2 betegév volt.

A 6. hónapra a lumasziránnal kezelt betegek 72% (95%-os CI: 66,4–77,5) csökkenést értek el az egyszeri vizeletből mért oxalát:kreatinin arányban a kiinduláshoz képest (a 3. hónaptól a 6. hónapig átlagolva), ami az elsődleges végpont volt. A lumasziránt összefüggésbe hozták az egyszeri vizeletből mért oxalát:kreatinin arány gyors és tartós csökkenésével (3. ábra), ami a testtömeg szerinti összes rétegnél hasonló volt. A vizelet oxalát kiválasztásának százalékos csökkenése fennmaradt a folyamatos lumaszirán-kezelés mellett a 60. hónapig, az egyszeri vizeletből vizsgált oxalát:kreatinin arány 74,5%-os (4,25) átlagos (SEM) százalékos csökkenésével a kiindulási értékhez képest, és ez a terápiás hatás konzisztens volt az ILLUMINATE-A vizsgálatban tapasztalt adatokkal.

3. ábra: ILLUMINATE-B: az egyszeri vizeletből vizsgált oxalát:kreatinin arány százalékos változása a kiinduláshoz képest, havonta



A 6. hónapra a 18 betegből kilenc beteg ért el az egyszeri vizeletből mért oxalát:kreatinin arányban közel normál szintet ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), beleértve 1 beteget, aki elérte a normál szintet ($\leq \text{ULN}$). A 12. hónapra a 18 betegből tíz ért el az egyszeri vizeletből mért oxalát:kreatinin arányban közel normál szintet ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), beleértve 2 beteget, aki elérte a normál szintet ($\leq \text{ULN}$).

Továbbá a kiindulástól a 6. hónapra (a 3. hónaptól a 6. hónapig tartó időszak átlaga) a plazma megfigyelt átlagos oxalátszint-csökkenése 31,7% (95%-os CI: 23,9–39,5) volt. Az elsődleges elemzési időszakban megfigyelt csökkent plazmaoxalátszint fennmaradt a folytatódó lumaszirán-kezelés mellett a 60. hónapig, az átlagos csökkenés 24,8% (95%-os CI: 15,7; 59,5) volt a 60. hónapban.

Az eGFR stabil maradt az összes betegnél a folytatódó adagolással. A lumasziránnal végzett, legfeljebb 60 hónapig tartó kezelés során az eGFR éves változásának mértéke a kiindulási értékhez képest 0,26 ml/perc/1,73 m²/év volt.

A beleegyezés adása előtti 12 hónapos időszakban között vesekőesemények betegévenkénti aránya 0,24 (95%-os CI: 0,09–0,63), a 6 hónapos elsődleges elemzési időszakban 0,24 (95%-os CI: 0,06–0,96) volt. A vizsgálatban a 60. hónapban a vesekőesemények teljes aránya betegévenként 0,11 volt (95%-os CI: 0,06; 0,21), és a betegek 77,8%-ánál nem volt vesekőesemény a vizsgálat során.

A medullaris nephrocalcinosis vizsgálata során 60 hónapos időszak alatt javulási tendenciát mutattak ki. A 60 hónapon át kezelt 18 beteg közül 14-nél a vizsgálat kezdetén medullaris nephrocalcinosis állt fenn. A 14 beteg közül 12-nél javulás mutatkozott, ebből 10-nél a nephrocalcinosis megszűnéséig (meghatározása: 0. fokozat mindkét vesében) javult az állapot, 1-nél nem történt változás, 1-nél pedig meghatározatlan volt az állapot (az egyik vese állapota javult, míg a másiké romlott). Azon 4 beteg közül, akiknél a vizsgálat kezdetén nem állt fenn nephrocalcinosis, egyiknél sem volt változás a 60. hónapban.

ILLUMINATE-C

Összesen 21 beteget vontak be és kezeltek lumasziránnal egy folyamatban lévő, multicentrikus, egykaros vizsgálatban, amelyet PH1-ben és előrehaladott vesebetegségben (eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² a 12 hónapos és idősebb betegek esetében, emelkedett szérumszint a 12 hónaposnál fiatalabb betegek esetében) szenvedő betegeknek végeztek, ideértve olyan betegeket is, akik haemodialízis-kezelésben részesültek. Az ILLUMINATE-C vizsgálatban 2 kohorsz van: az A. kohorsz 6 olyan betegből áll, akiknek a vizsgálatba való bevonáskor nem volt szükségük dialíziskezelésre, a B. kohorsz 15 olyan betegből áll, akik stabil haemodialízis kezelési

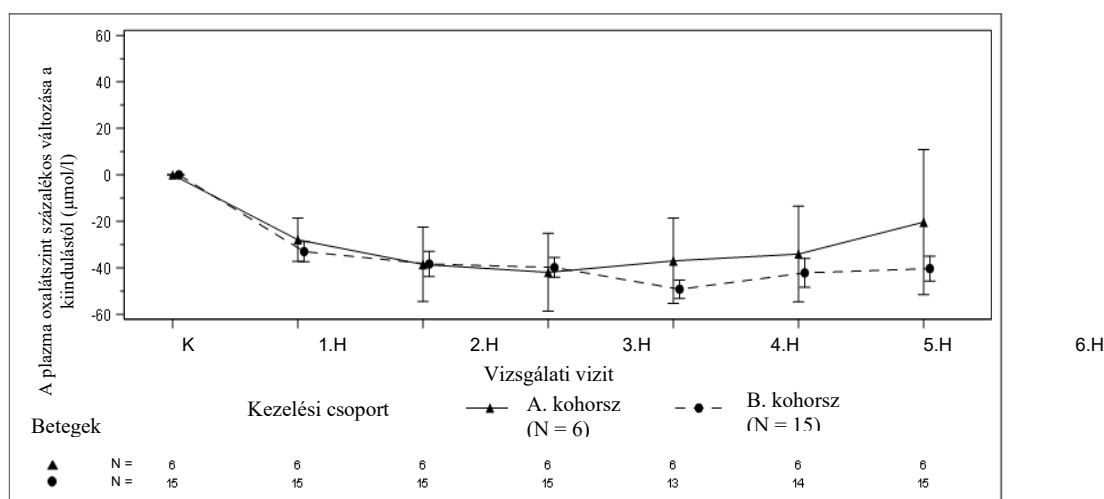
rendet kaptak. A betegek a javasolt, testtömeg alapján meghatározott lumaszirán adagolási rendet kapták (lásd 4.2 pont).

Az első dózis idején a betegek medián életkora 8,9 év volt (tartomány: 0–59 év), 57,1%-uk férfi, 76,2%-uk fehér bőrű volt. Az A. kohorsz betegek esetén a medián plazma oxalátszint 57,94 $\mu\text{mol/l}$, a B. kohorsz betegek esetén a medián plazma oxalátszint 103,65 $\mu\text{mol/l}$ volt.

A vizsgálat elsődleges végpontja a plazma oxalátszint százalékos változása volt a kiindulástól a 6. hónapig (a 3. hónap és a 6. hónap közötti átlag) az A. kohorsz (N = 6) esetén, illetve a dialízis előtti plazma oxalátszint százalékos változása a kiindulástól a 6. hónapig (a 3. hónap és a 6. hónap közötti átlag) a B. kohorsz (N = 15) esetén.

A 6. hónapos elsődleges elemzési időszak során mindkét kohorszban a betegek már az 1. hónapban a plazma oxalátszint csökkenését mutatták. A plazma oxalátszint százalékos változása a kiindulástól a 6. hónapig (a 3. hónap és a 6. hónap közötti átlag) az A. kohorsz esetén $-33,3\%$ -os LS átlagos különbség volt (95%-os CI: $-81,82-15,16$), a B. kohorsz esetén az LS átlagos különbség $-42,4\%$ (95%-os CI: $-50,71$ -től $-34,15$ -ig) volt.

4. ábra: ILLUMINATE-C: a plazma oxalátszint százalékos változása ($\mu\text{mol/l}$) a kiindulástól az egyes vizitek során az elsődleges elemzési időszakban



Az eredményeket a kiinduláshoz viszonyított százalékos változás átlagaként ($\pm$ SEM) ábráztuk.

Rövidítések: K = kiindulás; H = hónap; SEM = átlag standard hibája.

Az A. kohorsz esetén a kiindulás meghatározása: a lumaszirán első dózisa előtt levett összes plazma oxalátminta átlaga; a B. kohorsz esetén a kiindulás meghatározása: a lumaszirán első dózisa előtt levett utolsó négy dialíziskezelés előtti plazma oxalátminta. A B. kohorszban kizárólag dialíziskezelés előtti mintákat alkalmaztak.

Az A. kohorszban az átlag (SD) eGFR érték 19,85 (9,6) ml/min/1,73 m² volt a kiinduláskor, és 16,43 (9,8) ml/min/1,73 m² a 6. hónapban.

A beleegyezést megelőző 12 hónapban közölt vesekőesemények aránya betegévenként az A. kohorszban 3,20 (95%-os CI: 1,96–5,22), a 6 hónapos elsődleges elemzési időszakban 1,48 (95%-os CI: 0,55–3,92) volt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Oxlumio vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően hyperoxaluriában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A subcutan beadást követően a lumaszirán gyorsan felszívódik, és 4 (0,5–12) óra medián időtartam (tartomány) alatt ($t_{\max}$) eléri a maximális plazmakoncentrációt. PH1-ben szenvedő, ≥ 20 kg testtömegű gyermekek és felnőttek esetén, a javasolt 3 mg/ttkg-os lumaszirán adag alkalmazásakor a lumaszirán csúcs plazmakoncentrációja ($C_{\max}$) 529 (205–1130) ng/ml, illetve a koncentrációs görbe alatti terület nulla és a beadás utáni utolsó mérhető koncentráció időpontja között ($AUC_{0-\text{utolsó}}$) 7400 (2890–10 700) ng×h/ml volt. A 20 kg testtömeg alatti gyermekeknél a javasolt 6 mg/ttkg-os lumaszirán adag alkalmazásakor a $C_{\max}$ 912 (523–1760) ng/ml és az $AUC_{0-\text{utolsó}}$ 7960 (5920–13 300) ng×h/ml volt.

A lumaszirán koncentrációja a beadást követően akár 24–48 óráig mérhető volt.

Eloszlás

Egészséges felnőttek plazmamintáiban, a klinikailag releváns koncentrációk esetén a lumaszirán fehérjekötése mérsékelt vagy magas (77–85%). A PH1-ben szenvedő felnőtt betegeknél a lumaszirán látszólagos centrális eloszlási térfogatának ($V_{d/F}$) populációs becslült értéke 4,9 liter. A lumaszirán elsődlegesen a májban oszlik el a subcutan beadás után.

Biotranszformáció

A lumasziránt endo- és exonukleázok metabolizálják rövidebb oligonukleotidokká. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a lumasziránt nem metabolizálják a CYP450 enzimek.

Elimináció

A lumaszirán elsődlegesen a máj általi felvétel során eliminálódik a plazmából, és az egészséges felnőtt alanyok és > 6 éves PH1-betegek összesített adatai alapján beadott dózisonak mindössze 7–26%-a jut a vizeletbe lumaszirán formájában. A lumaszirán átlagos (%CV) terminális felezési ideje a plazmában 5,2 (47%) óra. A becslült populációs látszólagos plazmaclearance egy átlagos 70 kg-os felnőtt esetében 26,5 l/h. A lumaszirán átlagos renális clearance-e kis mértékű volt, és a gyermekgyógyászati és felnőtt PH1-betegek esetében 2 és 3,4 l/h között volt.

Linearitás/nonlinearitás

A lumaszirán lineáris–enyhén nem-lineáris, időtől független farmakokinetikát mutatott a plazmában, egyetlen, 0,3–6 mg/ttkg subcutan adott dózis után, valamint több dózis után, amelyeket havonta egyszer 1 és 3 mg/ttkg vagy negyedévente egyszer 3 mg/ttkg adtak be. A lumaszirán nem halmozódott fel a plazmában a havonta egyszer vagy negyedévente adott, ismételt dózisok után.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

A lumaszirán plazmakoncentrációja nem tükrözi lumaszirán farmakodinámiás aktivitásának mértékét és időtartamát. A lumasziránt a máj gyorsan és célzottan felveszi, ezért a plazmakoncentráció gyorsan lecsökken. A májban a lumaszirán hosszú felezési idővel rendelkezik, ami fenntartja a farmakodinámiás hatást a havi vagy negyedéves adagolási intervallum során.

Interakciók

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a lumaszirán nem szubsztrátja és nem inhibitora a citokróm P450 (CYP) enzimeknek. Nem várható, hogy a lumaszirán gátolja vagy serkenti a CYP enzimeket, illetve hogy modulálja a gyógyszertranszporterek aktivitását.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem végeztek vizsgálatokat ≥ 65 éves betegek körében. Az életkor nem volt szignifikáns kovariáns a lumaszirán farmakokinetikájában.

Nem és rassz

A klinikai vizsgálatokban nem volt különbség a lumaszirán plazmaexpozíciójában és farmakodinámiájában a nemek és a rasszok között.

Májkárosodás

Nem végeztek vizsgálatokat májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont). Az összbilirubin enyhe és átmeneti emelkedését ($> 1,0\text{--}1,5 \times \text{ULN}$) tapasztaló betegektől rendelkezésre álló, korlátozott farmakokinetikai adatok a lumaszirán összemérhető plazmaexpozícióját és hasonló farmakokinetikát mutattak, mint amit a normál májfunkciójú betegeknél tapasztaltak. A szakirodalomban közölt adatok a májban az asialoglikoprotein-receptorok csökkent expresszáldását mutatják a májkárosodásban szenvedő betegeknél – ez a receptor felelős a lumaszirán felvételéért. A nem klinikai adatok arra utalnak, hogy ez feltehetően nem befolyásolja a máj általi felvételt és a farmakodinámiás tulajdonságokat terápiás dózisoknál. Ezen adatok klinikai relevanciája nem ismert.

Vesekárosodás

Az enyhe vesekárosodással ($\text{eGFR } 60 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) rendelkező betegeknél a lumaszirán összemérhető plazmaexpozíciót mutatott, mint a normál ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vesefunkciójú betegeknél. A közepesen súlyos vesekárosodással ($\text{eGFR } 30 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) rendelkező betegeknél a C_{max} értéke hasonló volt mint a normál vesefunkciójú betegeknél; az AUC 25%-kal magasabb volt korlátozott adatok alapján. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek ($\text{eGFR } 15 - < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ESRD-ben szenvedő betegek ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), illetve dialíziskezelésben részesülő betegek esetében (lásd 4.2 pont), az azonos testtömeg-kategóriába tartozó betegeknél egy átmeneti, 1,8–3,6-szor magasabb C_{max} értéket és 1,6–3,1-szer magasabb $\text{AUC}_{0-\text{utolsó}}$ értéket figyeltek meg (lásd 5.2 pont). Ezek az emelkedések átmenetiek voltak, mivel a plazmakoncentrációk a kimutathatósági határ alá csökkentek 24–48 órán belül, hasonlóan a vesekárosodásban nem szenvedő betegekben tapasztaltakhoz képest (lásd 5.2 pont Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)). A farmakodinámia vesekárosodásban szenvedő betegeknél ($\text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ideértve az ESRD-ben szenvedő betegeket ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) és azokat, akik dialíziskezelésben részesülnek, hasonló volt a normál vesefunkciójú ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) betegekéhez (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az adatok 1 évesnél fiatalabb korú gyermekeknél korlátozottak. A $< 20 \text{ kg}$ alatti testtömegű gyermekeknél a lumaszirán C_{max} -értéke 2-szer magasabb volt a névlegesen magasabb, 6 mg/ttkg dózis és a gyorsabb abszorpciós ráta miatt. A lumaszirán farmakodinámiás jellemzői összemérhetők voltak a gyermekgyógyászati betegeknél (4 hónapos és betöltött 18. életév között) és felnőtteknél is a $< 20 \text{ kg}$ testtömegű gyermekeknél átmenetileg megfigyelhető magasabb plazmakoncentráció ellenére, mivel a lumaszirán túlnyomó része gyorsan bejut a májba.

Testtömeg

Az ajánlott adagolási rendek legfeljebb 2-szer magasabb C_{max} értékeket eredményeztek 20 kg -nál kisebb tömegű gyermekeknél, míg az AUC hasonló volt az összes vizsgált testtömeg ($6,2\text{--}110 \text{ kg}$) esetében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Patkányoknál (de majmoknál nem) mikroszkópikus májelváltozásokat (pl. hepatocelluláris vakuolizáció, mitózis és kariomegália) figyeltek meg, amelyeket a plazma fibrinogénszintjének csökkenése és más laboratóriumi változások kísértek. A látszólagos rágcálspecifitás oka nem ismert és humán relevanciája nem tisztázott.

A lumaszirán nem gyakorolt semmilyen hatást a patkányok hím és női termékenységre, és a prenatális és postnatális fejlődésre sem. Az embryo-foetalis fejlődési vizsgálatokban, patkányoknál és nyulaknál skeletális rendellenességeket figyeltek meg, ám csak a humán terápiás expozíció többszörösének megfelelő expozíció esetén. A megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszintnél (*no observed adverse effect level*, NOAEL) körülbelül 20–70-szer magasabbak voltak (a havi expozíció értékei alapján).

Egy újszülött patkányokkal végzett dóziskereső toxicitási vizsgálatban nem tapasztalták a fejlődő patkányok fokozott érzékenységét a lumaszirán toxikológiájával vagy farmakológiájával szemben a humán terápiás expozíció kétszeresének megfelelő expozíció esetében (a havi expozíció értékei alapján).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-hidroxid (E524) (a pH beállítására),
foszforsav (E338) (a pH beállítására),
injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Az első felbontás után

Az injekciós üveg felnyitása után azonnal fel kell használni a gyógyszert.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Injekciós üveg fluorpolimer-bevonatos gumidugóval és lepatintható gombos alumínium lezárással. Mindegyik injekciós üveg 0,5 ml oldatos injekciót tartalmaz.

A csomag egy darab injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ez a gyógyszer használatra kész, és kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.

Kizárólag subcutan alkalmazásra.

A beadás előkészítése

- A beadás előtt gyűjtse össze azokat az anyagokat, amelyeket a csomag nem tartalmaz, de szükségesek a beadáshoz; ezek a következők: steril fecskendő (0,3 ml-es, 1 ml-es vagy 3 ml-es), egy 18 G-s tű, valamint egy 25–31 G-s tű.
- Az Oxlumo szükséges térfogatát a javasolt testtömegalapú dózis szerint kell kiszámítani (lásd 4.2 pont).
- Az Oxlumo injekciós üvegből való felszívásához egy 18 G-s tűt kell használni. Az injekciós üveget álló helyzetben vagy kissé megdöntve kell tartani, ügyelve arra, hogy a tű lapos hegye lefelé nézzen.
- 0,3 ml-nél kisebb térfogatokhoz egy 0,3 ml-es steril fecskendő javasolt.
- A gyógyszert egy steril, 25-31 G-s, 13 mm vagy 16 mm hosszúságú, subcutan injekcióhoz való tűvel kell beadni.
- Megjegyzés: A gyógyszert nem szabad 25–31 G-s injekciós tűbe benyomni.
- A fecskendőket, felszívótűket és injekciós tűket csak egyszer szabad felhasználni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1496/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. november 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2025. augusztus 04.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amszterdam
Hollandia

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7.) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny-kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml oldatos injekció
lumaszirán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

189 mg lumasziránnak megfelelő lumaszirán-nátriumot tartalmaz milliliterenként.

94,5 mg lumasziránt tartalmaz 0,5 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
nátrium-hidroxid (E524),
foszforsav (E338),
injekcióhoz való víz.
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció
94,5 mg/0,5 ml
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri felhasználásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1496/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Oxlumo

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml oldatos injekció
lumaszirán

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Subcutan alkalmazásra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

94,5 mg/0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml oldatos injekció

lumaszirán

Mielőtt elkezdik adni Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Oxlumo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Oxlumo alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Oxlumo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Oxlumo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Oxlumo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Oxlumo?

Az Oxlumo a lumaszirán nevű hatóanyagot tartalmazza.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Oxlumo?

Az Oxlumo az 1-es típusú primer hiperoxalúria (PH1) kezelésére szolgál felnőtteknél és gyermekeknél minden korcsoportban.

Mi az a PH1?

A PH1 egy ritka betegség, amelyben a máj túl sok oxalát nevű anyagot állít elő. A vesék eltávolítják az oxalátot a szervezetből, amely aztán a vizelettel távozik. A PH1 betegségben szenvedőknél az oxaláttöbblet felhalmozódhat a vesékben, és veseköveket okozhat, ami akadályozhatja a vesék megfelelő működését. Az oxalát felhalmozódása a test más részeit is károsíthatja, például a szemet, szívet, bőrt és csontokat. Ennek a jelenségnek a neve oxalózis.

Hogyan hat az Oxlumo?

A lumaszirán, az Oxlumo hatóanyaga csökkenti a máj által termelt glikolát-oxidáz nevű enzim mennyiségét. A glikolát-oxidáz az oxalát előállításában érintett enzimek egyike. Az enzim mennyiségének csökkentése révén a máj kevesebb oxalátot termel, így a vizelet és a vér oxalátszintje is csökken. Ez enyhítheti a betegségnek a következményeit.

2. Tudnivalók az Oxlumo alkalmazása előtt

Ön nem kaphat Oxlumo-t:

- ha súlyosan allergiás a lumasziránra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Kezelőorvosa figyelheti Önnél a test elsavasodásának (úgynevezett metabolikus acidózis) a jeleit, ha Ön súlyos vesekárosodásban szenved.

Egyéb gyógyszerek és az Oxlumo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. A kezelőorvosa eldönti, hogy alkalmazza-e az Oxlumo-t, miután mérlegeli az Ön egészségi állapotára gyakorolt előnyöket a magzatra gyakorolt esetleges kockázatokkal együtt.

Szoptatás

A gyógyszer bejuthat az anyatejbe, és hatással lehet a csecsemőre. Ha Ön szoptat, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A kezelőorvosa segít majd eldönteni, hogy a szoptatást kell felfüggeszteni vagy a kezelést.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Oxlumo nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni az Oxlumo-t?

Mennyi Oxlumo-t kell alkalmazni?

Kezelőorvosa fogja megállapítani, Ön mennyi gyógyszert fog kapni. Az adag az Ön testtömegétől függ. Kezelőorvosa a testtömegének változása függvényében módosítani fogja az adagot.

Az első adagokat (telítő adagok) havonta egyszer kapja majd 3 adag beadásáig. Az utolsó telítő adag után egy hónappal kezdve elkezdődik a fenntartó adagolás.

10 kg-nál kisebb testtömeg

- Telítő adagok: 6 mg testtömegkilogrammonként, havonta egyszer adva, 3 adagig.
- Fenntartó adagolás: 3 mg testtömegkilogrammonként, havonta egyszer adva, az utolsó telítő adag után egy hónappal kezdve.

Legalább 10 kg-os, de 20 kg-nál kisebb testtömeg

- Telítő adagok: 6 mg testtömegkilogrammonként, havonta egyszer adva, 3 adagig.
- Fenntartó adagolás: 6 mg testtömegkilogrammonként, 3 havonta egyszer adva, az utolsó telítő adag után egy hónappal kezdve.

Legalább 20 kg-os testtömeg

- Telítő adagok: 3 mg testtömegkilogrammonként, havonta egyszer adva, 3 adagig.
- Fenntartó adagolás: 3 mg testtömegkilogrammonként, 3 havonta egyszer adva, az utolsó telítő adag után egy hónappal kezdve.

Hogyan kell alkalmazni az Oxlumo-t?

Ezt a gyógyszert a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja majd be Önnek.

- A gyógyszert bőr alá (szubkután) beadott injekció formájában kell beadni a has területén, vagy bizonyos esetekben a felkar vagy a comb területén. Az injekciót beadásonként más és más területen adják majd be Önnek.
- Az adagjától függően alkalmanként egynél több szubkután injekciót is kaphat.
- Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember nem adja be az injekciót heges, kipirosodott, gyulladt vagy duzzadt bőrterületre.

Ha az előírtnál több Oxlumo-t kapott

Abban a valószínűtlen esetben, ha a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember túl sok gyógyszert adott be Önnek (túladagolás történt), figyelni fogják, hogy nem alakulnak-e ki Önnél mellékhatások.

Ha elfelejtették alkalmazni az Oxlumo-t

Ha kimarad egy adag Oxlumo, a lehető leghamarabb beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, hogy mikor kapja meg a következő adagot.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az Oxlumo alkalmazása alatt az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1-et érinthet

- Az injekció helyén fellépő bőrpír, fájdalom, viszketés, duzzanat, elszíneződés, szöveti keményedés, bőrkeményedés, kiütés, véraláfutás vagy bőrhámlás (injekció helyén fellépő reakciók).
- Fájdalom vagy kellemetlen érzés a gyomortájon (hasi fájdalom).

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg

- Egyfajta allergiás reakció (túlérzékenység) – olyan tünetekkel, mint a bőrkiütés, torokirritáció és könnyező szemek).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Oxlumo-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál. Felnyitás után azonnal használja fel az injekciós üveg tartalmát.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ki fogja dobni a már nem használt gyógyszereit. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Oxlumo?

- A készítmény hatóanyaga a lumaszirán.
- 94,5 mg lumasziránnak megfelelő lumaszirán-nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: injekcióhoz való víz, nátrium-hidroxid (E524) és foszforsav (E338) (lásd 2. pont: „Az Oxlumo nátriumot tartalmaz”).

Milyen az Oxlumo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Tiszta, színtelen vagy sárgás színű oldatos injekció szubkután alkalmazásra.

Minden csomagolási egység egyetlen, 0,5 ml oldatot tartalmazó, egyszer használatos injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amszterdam
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

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@genesishpharmagroup.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Medison Pharma Estonia OÜ
Тел: +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
Тел: 900810212 (+34 910603753)
medinfo@alnylam.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<https://www.ema.europa.eu> található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az alkalmazásra vonatkozó utasítások

Kizárólag subcutan alkalmazásra.

- Gyűjtse össze azokat az anyagokat, amelyeket a csomag nem tartalmaz, de szükségesek a beadáshoz; ezek a következők: steril fecskendő (0,3 ml-es, 1 ml-es vagy 3 ml-es), egy 18 gauge-os (G-s) tű, valamint egy 25 G–31 G-s tű.
- Számítsa ki az Oxlumo szükséges térfogatát a javasolt testtömegalapú dózis szerint. Ha a dózis több mint 0,5 ml, egynél több injekciós üvegre lesz majd szüksége. Az egyetlen injekcióban beadható megengedett maximális térfogat 1,5 ml. Ha több mint 1,5 ml-re van szükség, egynél több subcutan injekció beadására lesz szükség.
- Egy 18 G-s tűvel szívja fel az Oxlumo-t az injekciós üvegből, tartsa álló helyzetben vagy kissé megdöntve az injekciós üveget, ügyelve arra, hogy a tű lapos hegye lefelé nézzen.
- Fordítsa egyenesen felfelé a tűt és a fecskendőt, és ütögesse meg a fecskendőt, hogy a buborékok felszálljanak. Ha a buborékok felül vannak, óvatosan nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a buborékokat a fecskendőből. Ellenőrizze és győződjön meg arról, hogy a helyes mennyiségű gyógyszer van a fecskendőben.
- A gyógyszert egy steril, 25-31 G-s, 13 mm vagy 16 mm hosszúságú, subcutan injekcióhoz való tűvel adja be. 0,3 ml-nél kisebb térfogatokhoz egy 0,3 ml-es steril fecskendő javasolt.
- Megjegyzés: Ne nyomja be a gyógyszert a 25–31 G-s tűbe. Amikor 0,3 ml-es (inzulinos) fecskendőt használ, ne nyomja ki erővel a buborékot a fecskendőből.
- A beadás történhet a hasba, felkarba vagy combba. Ne felejtse el váltogatni a beadási helyeket. Ne adja be a gyógyszert hegyszövetbe vagy kipirosodott, gyulladt vagy duzzadt területre.
- Megjegyzés: A subcutan injekciók hasba történő beadásakor kerülje el a köldök körüli 2 cm átmérőjű területet.
- Tisztítsa meg a tervezett beadási területet alkoholos vattával, és várjon, amíg teljesen megszárad.
- Ügyeljen a helyes injekciós technikára. Ne adja az injekciót vénába vagy izomba.
- Szűrje be a tűt merőlegesen (90 fokban) az injekció közvetlenül a bőr alá történő beadásához. A kevés subcutan szövettel rendelkező betegek esetében 45 fokos szögben kell beszúrni a tűt.

- Ne nyomja le a dugattyút a bőr átszúrása közben. Miután a bőrön keresztül bevezette a tűt, engedje el az összecsispített bőrt, és lassú, egyenletes mozdulattal adja be a dózist. A gyógyszer beadása után várjon legalább 5 másodpercet, mielőtt kihúzza a tűt a bőrből. Szükség szerint finoman nyomjon gézt vagy vattapamacsot a beadás helyére. Ne tegye vissza a kupakot a tűre.
- Megjegyzés: Ne végezzen visszaszívást a tű beszúrása után a szövetsérülés, haematoma és véraláfutás elkerülése érdekében.
- Ha egynél több injekcióra van szükség egyetlen Oxlumo-dózis beadásához, az injekciós helyeknek legalább 2 cm távolságra kell lenniük egymástól.
- Csak egyszer használja az injekciós üveget. A dózis beadása után a helyi előírások szerint semmisítse meg az injekciós üvegben lévő fel nem használt gyógyszert.
- Kizárólag egyszer használja a fecskendőket, felszívótűket és injekciós tűket. Minden használt fecskendőket és tűt a helyi előírások szerint ártalmatlanítson.