

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af lausn inniheldur lúmasírannatríum sem jafngildir 189 mg lúmasíran.

Hvert hettuglas inniheldur 94,5 mg lúmasíran í 0,5 ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus til gul lausn (sýrustig u.þ.b. 7; osmólstyrkur 240 til 360 mOsm/kg).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Oxlumo er ætlað til meðferðar á frumkominni oxalmigu af gerð 1 (primary hyperoxaluria type 1, PH1) hjá öllum aldurshópum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð oxalmigu skal hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Oxlumo er gefið með inndælingu undir húð.

Ráðlagður skammtur af Oxlumo samanstendur af hleðsluskömmtum sem gefnir eru einu sinni í mánuði, 3 skammtar sem fylgt er eftir með viðhaldsskömmtum, gjöf þeirra hefst einum mánuði eftir síðasta hleðsluskammt, eins og sýnt er í töflu 1. Skammtastærð er byggð á heildarlíkamsþyngd.

Reikna skal skammtastærð fyrir sjúkling (í mg) og rúmmál (í ml) sem hér segir:

Líkamsþyngd sjúklings (kg)×skammtur (mg/kg)=heildarmagn (mg) lyfs sem gefa skal.

Heildarmagn (mg) deilt með styrk lyfs (189 mg/ml)=heildarrúmmál lyfs (ml) sem dæla skal inn.

Tafla 1: Skammtaáætlun Oxlumo byggd á líkamsþyngd

Líkamsþyngd	Hleðsluskammtur	Viðhaldsskammtur (gjöf hefst einum mánuði eftir síðasta hleðsluskammt)
undir 10 kg	6 mg/kg einu sinni í mánuði, 3 skammtar	3 mg/kg einu sinni í mánuði, gjöf hefst einum mánuði eftir síðasta hleðsluskammt
10 kg til undir 20 kg	6 mg/kg einu sinni í mánuði, 3 skammtar	6 mg/kg einu sinni á 3 mánaða fresti (ársfjórðungslega), gjöf hefst einum mánuði eftir síðasta hleðsluskammt
20 kg og yfir	3 mg/kg einu sinni í mánuði, 3 skammtar	3 mg/kg einu sinni á 3 mánaða fresti (ársfjórðungslega), gjöf hefst einum mánuði eftir síðasta hleðsluskammt

Sjúklingar í blóðskilun

Oxlumo á að gefa eftir blóðskilun ef það er gefið þá daga sem farið er í blóðskilun.

Ef skammtur gleymist

Ef skammti seinkar eða ef hann gleymist skal veita meðferð svo fljótt sem auðið er. Halda skal áfram að gefa ávísaðan mánaðarlegan eða ársfjórðungslegan skammt frá því að síðasti skammtur var gefinn.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaáætlögun hjá sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Oxlumo hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ekki er þörf á skammtaáætlögun hjá sjúklingum með skammvinna aukningu á heildarmagni bílirúbíns (heildarmagn bílirúbíns > 1 til $1,5 \times \text{ULN}$). Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáætlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarahraði (eGFR) < 90 ml/mín./ $1,73$ m²) þ.m.t. nýrnasjúkdómur á lokastigi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi og sjúklingum í blóðskilun og gæta á varúðar við meðferð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga yngri en 1 árs. Gæta skal varúðar við meðferð slíkra sjúklinga (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Aðeins til notkunar undir húð.

Þetta lyf er afgreitt sem lausn tilbúin til notkunar í einnota hettuglasi.

- Nauðsynlegt magn Oxlumo skal reiknað út með hliðsjón af ráðlögðum skammti miðað við líkamsþyngd eins og fram kemur í töflu 1.
- Sé skammturinn stærri en 0,5 ml (94,5 mg) þarf að nota fleiri en eitt hettuglas.
- Hámarks magn sem gefa má í stakri inndælingu er 1,5 ml. Skammtar sem krefjast þess að gefið sé magn yfir 1,5 ml skulu gefnir sem fleiri inndælingar (heildarskammti skipt jafnt milli sprauta þannig að inndælingarmagn í hverri sprautu sé svipað) til að draga úr hugsanlegum óþægindum á stungustað vegna inndælingarmagns.
- Forðast skal að hafa lyfið á nálaroddinum áður en nálin er komin undir húðina.

- Þessu lyfi á að dæla undir húð í kvið, upphandleggi eða læri.
- Mælt er með að skipta reglulega um stungustað við síðari inndælingar eða skammta.
- Ekki skal dæla lyfinu í örvef eða á svæði sem eru rauð, bólgin eða upphleypt.

Heilbrigðisstarfsmaður á að gefa Oxlumo.

Leiðbeiningar um undirbúning lyfsins fyrir lyfjagjöf eru að finna í kafla 6.6.

Notkunarleiðbeiningar má finna í upplýsingunum sem einungis eru ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum, aftast í fylgiseðlinum.

4.3 Frábendingar

Alvarlegt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Alvarlega skert nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdómur á lokastigi

Meðferð með lúmasírani eykur magn glýkólats í plasma sem kann að auka hættu á að blóðsýring komi fram eða versni hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi. Því skal hafa eftirlit með slíkum sjúklingum með tilliti til teikna um eða einkenna blóðsýringar.

Miðlungsmikil eða alvarleg skerðing á lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi kann lyfið að hafa minnkaða verkun. Því skal hafa eftirlit með verkun lyfsins hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Hjálparefni með þekkta verkun

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum millilítra, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar klínískar rannsóknir á milliverkunum (sjá kafla 5.2).

Samhliða notkun með píridoxíni

Samhliða notkun með píridoxíni hafði engin marktæk áhrif á lyfhrif eða lyfjahvörf lúmasírans.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lúmasírans á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til beinna eða óbeinna skaðlegra áhrifa hvað varðar eiturvekun á æxlun (sjá kafla 5.3). Íhuga má notkun Oxlumo á meðgöngu með hliðsjón af þeim heilsufarslega ávinningi konunnar sem búast má við og hugsanlegri áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort lúmasíran/umbrotsefni skilst út í brjóstamjól. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Oxlumo.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif lúmasírans á frjósemi hjá mönnum. Í dýrarannsóknnum komu hvorki fram áhrif á frjósemi karldýra né kvendýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Oxlumo hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um eru viðbrögð á stungustað (35%) og kviðverkur (16%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tengjast lúmasírani sem fram komu í klínískum rannsóknum og tilkynningum að eigin frumkvæði eru sýndar í töflunni hér fyrir neðan. Aukaverkanirnar samkvæmt MedDRA kjörheitum og MedDRA-flokkun eftir líffærum eru settar fram eftir tíðni. Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi flokkun: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 2: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Ónæmiskerfi	Ofnæmi ^a	Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Kviðverkur ^b	Mjög algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað ^c	Mjög algengar

^a Aukaverkun tilkynnt við notkun eftir markaðssetningu.

^b Þar með talið kviðverkur, verkur í efri hluta kviðar, verkur í neðri hluta kviðar, óþægindi í kvið og eymsli í kvið.

^c Þar með talið viðbrögð á stungustað, roði á stungustað, verkur á stungustað, kláði á stungustað, þroti á stungustað, óþægindi á stungustað, litabreyting á stungustað, hnúður á stungustað, hersli á stungustað, útbrot á stungustað, marblettir á stungustað, margúll á stungustað og húðflögnun á stungustað.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Viðbrögð á stungustað

Í samanburðarrannsóknum við lyfleysu og opnum klínískum rannsóknum var greint frá viðbrögðum á stungustað hjá 34 af 98 sjúklingum (34,7%). Algengustu einkennin sem greint var frá voru hörundsroði, þroti, verkur, margúll, kláði og mislitun húðar. Meirihluti viðbragða á stungustað hófst á degi lyfjagjafar og $< 2\%$ viðbragða á stungustað komu fram 5 eða fleiri dögum eftir lyfjagjöf. Viðbrögð á stungustað voru almennt væg, gengu til baka innan tveggja daga og ollu hvorki hléi á meðferð né því að meðferð væri hætt.

Kviðverkur

Í rannsókninni með samanburði við lyfleysu var greint frá kviðverk hjá 1 af 13 (7,7%) sjúklingum sem fengu lyfleysu og 4 af 26 (15,4%) sjúklingum sem fengu lúmasíran. Í samanburðarrannsóknum við lyfleysu og opnum klínískum rannsóknum greindu 16 af 98 sjúklingum (16,3%) frá kviðverk, m.a. verk í efri eða neðri hluta kviðar, óþægindum í kvið eða eymslum í kvið. Flestar aukaverkanirnar voru vægar, skammvinnar og hurfu án meðferðar. Engar aukaverkanir ollu því að meðferð var hætt.

Langtímaöryggi

Öryggi lúmasíran á opna framlengingartímabili ILLUMINATE-A og ILLUMINATE-B (miðgildi tímalengdar meðferðar var 55 mánuðir og 55,5 mánuðir, í þeirri röð) var í samræmi við þekkt öryggi lúmasírans.

Börn

Aukaverkanamynstur lúmasírans var svipað hjá börnum (á aldrinum 4 mánaða til 17 ára) og hjá fullorðnum með PH1.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ef um ofskömmtnun er að ræða er mælt með að fylgst sé með sjúklingnum eins og þörf er á með tilliti til teikna eða einkenna um aukaverkanir og gripið strax til viðeigandi einkennameðferðar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC-flokkur: A16AX18

Verkunarháttur

Lúmasíran er lítill tvíþátta ríbósakjarnsýru þöggunarbútur (siRNA (small interfering RNA)) sem minnkar magn glýkólatoxídasa (GO) ensíms með því að stýra niðurbroti á hýdroxýsýru oxídasa 1 (*HAOI*) mólandi RNA (mRNA) í lifrarfrumum með RNA inngrípi (RNA interference). Minnkað magn GO ensíma dregur úr tiltæku magni glýkólats sem er hvarfefni fyrir framleiðslu oxalats. Þetta leiðir til lækkunar á oxalat gildum í þvagi og plasma, en uppsöfnun á oxalati er undirliggjandi orsök sjúkdómseinkenna hjá sjúklingum með PH1. Þar sem GO ensím er framar í orsakakeðju alanínskorts: glýkólat amínótransferasa (AGT) ensímið sem veldur PH1, þá er verkunarháttur lúmasírans óháður undirliggjandi *AGXT* genastökkbreytingunni.

Ónæmingargeta

Hjá sjúklingum með PH1 og heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu Oxlumo skammta í klínískum rannsóknum greindust mótefni gegn lyfinu (anti-drug antibodies, ADA) (7 af 120 (5,8%) einstaklingum reyndust jákvæðir fyrir mótefnum gegn lyfinu). Títrar ADA-mótefna voru almennt skammvinnir, og engin merki fundust um ADA áhrif á lyfjahvörf, verkun eða öryggi. Hinsvegar eru tiltæk gögn ennþá af skörum skammti.

Verkun og öryggi

Verkun lúmasírans var rannsökuð í slembiraðaðri, tvíblindri klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum 6 ára og eldri með PH1 (ILLUMINATE-A) í klínískri rannsókn með einum hópi hjá sjúklingum yngri en 6 ára með PH1 (ILLUMINATE-B) og í klínískri rannsókn með einum hópi hjá börnum og fullorðnum með PH1 með langt genginn nýrnasjúkdóm þ.m.t. sjúklingar í blóðskilun (ILLUMINATE-C).

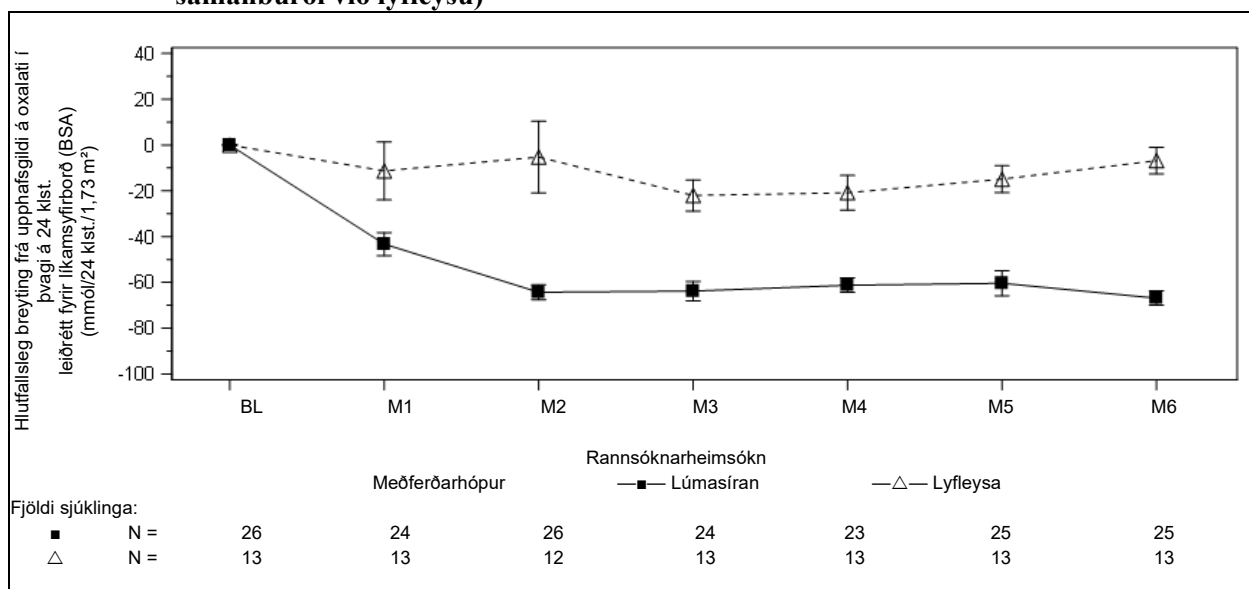
ILLUMINATE-A

Samtals var 39 sjúklingum með PH1 slembiraðað þannig að tveir fengu skammta undir húð af lúmasíran á móti hverjum einum sem fékk lyfleysu á hinu 6 mánaða tímabili tvíblindrar samanburðarrannsóknar við lyfleysu. Sjúklingar 6 ára og eldri með eGFR ≥ 30 ml/mín./1,73 m² voru skráðir til þátttöku og fengu 3 hleðsluskammta með 3 mg/kg lúmasíran eða lyfleysu einu sinni í mánuði og síðan ársfjórðungslegan viðhaldsskammt með 3 mg/kg lúmasíran eða lyfleysu (sjá kafla 4.2). Að loknu 6 mánaða tvíblindu meðferðartímabili voru sjúklingar, þ.m.t. þeir sem var slembiraðað í upphafi til að fá lyfleysu, færðir yfir í framhaldstímabil rannsóknarinnar þar sem þeim var gefið lúmasíran í allt að 54 mánuði. Heildarútsetning fyrir lúmasírani var 165,7 sjúklingaár.

Á 6 mánaða tvíblindu tímabilinu með samanburði við lyfleysu fengu 26 sjúklingar lúmasíran og 13 fengu lyfleysu. Miðgildi aldurs sjúklinga við gjöf fyrsta skammts var 14,9 ár (bil 6,1 til 61 ár); 66,7% sjúklinganna voru karlkyns og 76,9% voru af hvítum kynstofni. Miðgildi oxalat útskilnaðar í þvagi á 24 klst. leiðrétt fyrir líkamsyfirborð (BSA) við upphaf var 1,72 mmól/24 klst./1,73 m², miðgildi mælinga á hlutfalli oxalats á móti kreatíníni (spot urinary oxalate:creatinine ratio) við upphaf var 0,21 mmól/mmól og miðgildi oxalats í plasma við upphaf var 13,1 μ mól/l. Á heildina litið voru 33,3% sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 90 ml/mín./1,73 m²), 48,7% voru með vægt skerta nýrnastarfsemi (eGFR 60 til < 90 ml/mín./1,73 m²) og 18% voru með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (eGFR 30 til < 60 ml/mín./1,73 m²). Meðal sjúklinga sem voru skráðir til þátttöku í rannsókninni greindu 84,6% frá sögu um nýrnasteinatilfelli með einkennum og 53,8% greindu frá sögu um nýrnakölkun við grunnildi. Meðferðarhóparnir voru í jafnvægi við upphaf með tilliti til aldurs, magns oxalats í þvagi og eGFR.

Aðalendapunkturinn var hlutfallsleg lækkun frá upphafsgildi á útskilnaði oxalats í þvagi á 24 klst. leiðrétt fyrir líkamsyfirborð að meðaltali í mánuði 3 til og með mánuði 6. Lúmasíran var tengt tölfraðilega marktækri lækkun um 65,4% á oxalati í þvagi á 24 klst. leiðrétt fyrir líkamsyfirborð samanborið við 11,8% hjá lyfleysuhópnum, sem er munur sem nemur 53,5% (95% CI: 44,8; 62,3; $p < 0,0001$). Í samræmi við aðalendapunktinn kom fram 60,5% lækkun í mánuði 6 á mælingu á hlutfalli oxalats á móti kreatíníni í þvagi hjá lúmasíran hópnum samanborið við 8,5% hækkun hjá lyfleysuhópnum. Ennfremur voru sjúklingar sem fengu meðferð með lúmasírani með hraða og viðvarandi lækkun á oxalati í þvagi á 24 klst. leiðrétt fyrir líkamsyfirborð, eins og fram kemur í mynd 1.

Mynd 1: ILLUMINATE-A: Hlutfallsleg breyting frá grunnildi á oxalati í þvagi á 24 klst. leiðrétt fyrir líkamsyfirborð (BSA) eftir mánuðum (6 mánaða tvíblind tímabil með samanburði við lyfleysu)



Skammstafanir: BL=upphafsgildi (baseline); BSA=líkamsyfirborð (body surface area); M=mánuður; SEM=staðalskekking meðaltals (standard error of mean).

Niðurstöðurnar eru sýndar sem meðaltalshlutfall ($\pm$ SEM) breytingar frá upphafsgildi.

Í mánuði 6 náði hærra hlutfall sjúklinga sem fengu lúmasíran-meðferð eðlilegu eða nær eðlilegu magni oxalats í þvagi á 24 klst. leiðréttu fyrir líkamsyfirborði ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, eins og sýnt er í töflu 3.

Tafla 3: ILLUMINATE-A: Niðurstöður aukaendapunkta á 6 mánaða tvíblinda tímabilinu með samanburði við lyfleysu

Endapunktur	Lúmasíran (N=26)	Lyfleysa (N=13)	Meðferðarmunur (95% CI)	p-gildi
Hlutfall sjúklinga með magn oxalats í þvagi á 24 klst. við eða undir ULN [‡]	0,52 (0,31; 0,72) [§]	0 (0; 0,25) [§]	0,52 (0,23; 0,70) [¶]	0,001 [#]
Hlutfall sjúklinga með magn oxalats í þvagi á 24 klst. við eða undir $1,5 \times \text{ULN}$ [‡]	0,84 (0,64; 0,95) [§]	0 (0; 0,25) [§]	0,84 (0,55; 0,94) [¶]	< 0,0001 [#]
Hlutfallslækkun oxalats í plasma frá upphafsgildi ^{*p}	39,8 (2,9) [†]	0,3 (4,3) [†]	39,5 (28,9; 50,1)	< 0,0001

Skammstafanir: ULN = efri eðlileg mörk (upper limit of normal); SEM = staðalskekkja meðaltals (standard error of mean) Niðurstöður byggja á gasvökva- raðmassagreiningu (LC-MS/MS).

* Áætlun byggð á meðaltali minnstu fervika hlutfallslækkunar í mánuðum 3, 4, 5 og 6 með blönduðu líkani fyrir endurteknar mælingar.

† Meðaltal minnstu fervika (SEM).

‡ ULN=0,514 mmól/24 klst./1,73 m² fyrir oxalat í þvagi á 24 klst. leiðrétt fyrir líkamsyfirborð.

§ 95% öryggisbil (CI) byggt á Clopper Pearson Exact öryggisbili.

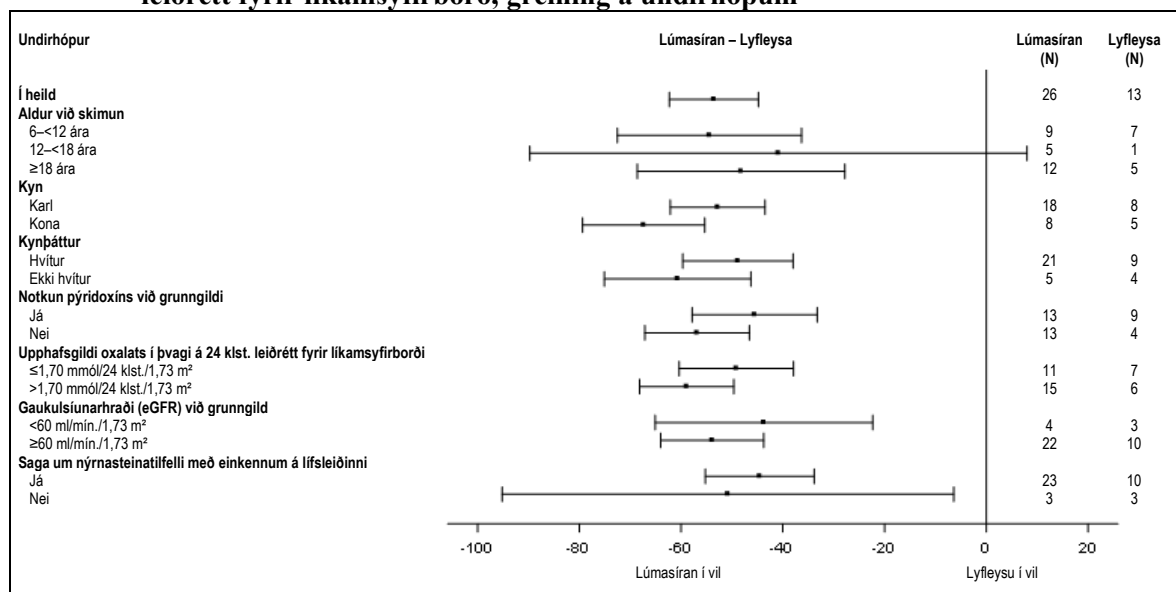
¶ Reiknað með Newcombe Method aðferðinni byggt á Wilson Score skalanum.

p-gildi er byggt á Cochran–Mantel–Haenszel prófi lagskipt eftir upphafsgildi oxalats í þvagi á 24 klst. og leiðrétt fyrir líkamsþyngd ($\leq 1,70$ á móti $> 1,70$ mmól/24 klst./1,73 m²).

^p Greining hjá 23 sjúklingum sem fengu lúmasíran og 10 sjúklingum sem fengu lyfleysu, sem voru með upphafsgildi sem gerðu lækkun mögulega.

Lækkun á upphafsgildi oxalats í þvagi á 24 klst., leiðrétt fyrir líkamsyfirborð hjá sjúklingum með PH1 sem fengu lúmasíran samanborið við lyfleysu var svipuð í öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum, þ.m.t. eftir aldri, kyni, kynþætti, skertri nýrnastarfsemi, upphafsgildi við notkun píridoxíns (B₆- vítamíns) og sögu um nýrnasteinatilfelli með einkennum (mynd 2).

Mynd 2: ILLUMINATE-A: Hlutfallsleg breyting frá grunnildi á oxalati í þvagi á 24 klst. leiðrétt fyrir líkamsyfirborð, greining á undirhópum



Lækkað magn oxalats sem kom fram á tvíblinda tímabilinu var viðhaldið með áframhaldandi meðferð með lúmasírani í allt að 60 mánuði á framhaldstímabili rannsóknarinnar. Mat var lagt á eGFR og

nýrnasteinatilfelli (tilkynnt sem tilvik á hvert persónuár) og kölkun í nýramerg á 6 mánaða tvíblinda tímabilinu og framhaldstímabilinu í allt að 60 mánuði.

eGFR hélst stöðugt hjá sjúklingum sem fengu lúmasíran. Breyting frá upphafsgildi á ári af meðferð með lúmasírani í allt að 60 mánuði var að meðaltali -0,63 ml/mín./1,73 m²/ár.

Hlutfall nýrnasteinatilvika á hvert persónuár sem greint var frá hjá sjúklingum sem slembiraðað var á lúmasíran og lyfleysu í ILLUMINATE-A er sýnt í töflu 4.

Tafla 4: ILLUMINATE-A: Tíðni nýrnasteinatilvika á hvert persónu-ár sem tilkynnt var í lúmasíran- og lyfleysuhópunum

Tímabil	Lúmasíran Tíðni (95% CI)	Lyfleysa Tíðni (95% CI)
12 mánuðir fyrir samþykki	3,19 (2,57; 3,96)	0,54 (0,26; 1,13)
6 mánaða tvíblint tímabil	1,09 (0,63; 1,88)	0,66 (0,25; 1,76)

Við meðferð með lúmasírani í allt að 60 mánuði á opna framlengingartímabilinu var tíðni nýrnasteinatilvika 0,49 á hvert persónu-ár og 53,8% sjúklinganna fengu engin nýrnasteinatilvik. Niðurstöður með tilliti til kölkunar í nýramerg samkvæmt ómskoðun frá mánuði 6 miðað við upphafsgildi eru sýndar í töflu 5.

Tafla 5: ILLUMINATE-A: Sjúklingar með kölkun í nýramerg eftir 6 mánuði af tvíblindu tímabili með samanburði við lyfleysu miðað við upphafsgildi*

Tímunktur	Meðferð (n)	Framfarir	Engin breyting	Versnun
Mánuður 6	Lúmasíran (N=22)	3	19	0
	Lyfleysa (N=12)	0	11	1

* Sjúklingar með nýrnaúthljóð við upphaf og mat á viðeigandi tímappunkturum.

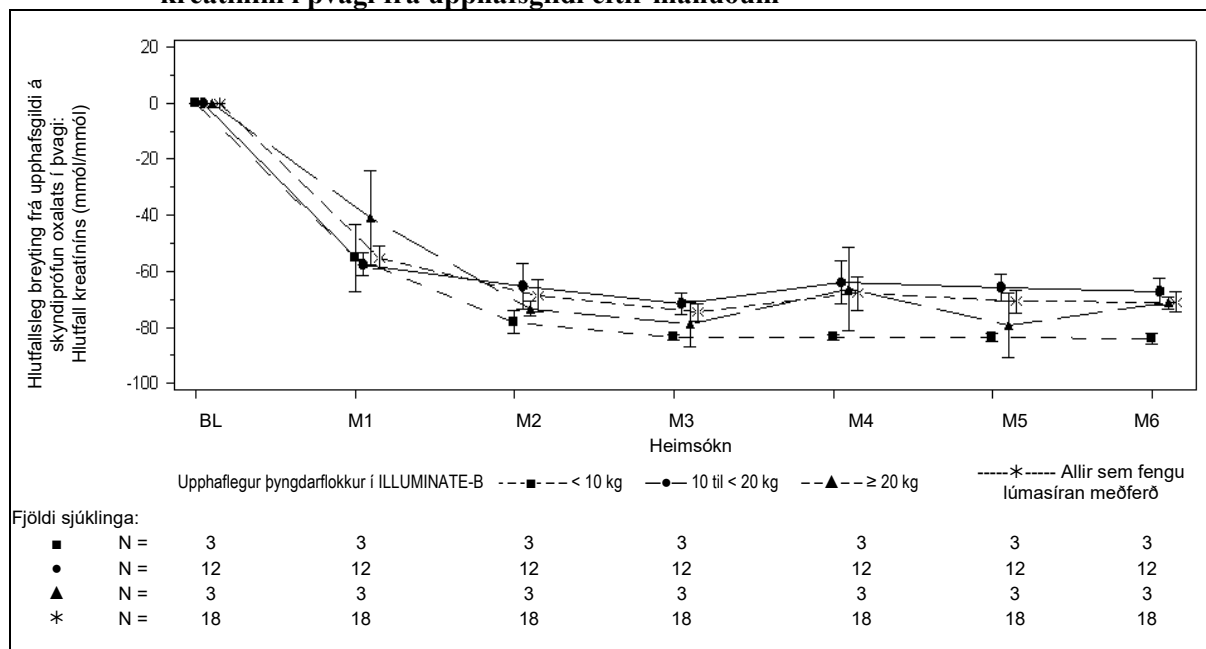
Matið á kölkun í nýramerg var eingöngu gert hjá hluta rannsóknarþýðisins (17/26 sjúklingar sem fengu lúmasíran/lúmasíran og 6/13 sjúklingar sem fengu lyfleysu/lúmasíran voru metnir bæði í upphafi rannsóknar og í lok 54 mánaða framlengingartímabilsins). Í þessum undirhópi var sýnt fram á almenna tilhneigingu til framfara.

ILLUMINATE-B:

Samtals voru 18 sjúklingar skráðir og meðhöndlaðir með lúmasírani í yfirstandandi, fjölsetra rannsókn með einn hóp sjúklinga með PH1 (ILLUMINATE-B). Sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni voru yngri en 6 ára með eGFR > 45 ml/mín./1,73 m² hjá sjúklingum 12 mánaða og eldri og eðlilegt magn kreatíníns í sermi hjá sjúklingum yngri en 12 mánaða. Í 6 mánaða frumgreiningu kom fram að við fyrsta skammt vógu 3 sjúklingar minna en 10 kg, 12 vógu á bilinu 10 kg upp að 20 kg og 3 vógu 20 kg eða meira. Miðgildi aldurs sjúklinga við gjöf fyrsta skammts var 51,4 mánuðir (bil 4 til 74 mánuðir); 55,6% sjúklinganna voru kvenkyns og 88,9% voru af hvítum kynstofni. Miðgildi mælinga á hlutfalli oxalats á móti kreatíníni í þvagi við upphaf var 0,47 mmól/mmól. Eftir 6 mánaða frumgreiningartímabilið fóru sjúklingar í framlengingartímabil með gjöf lúmasírans í allt að 60 mánuði. Heildarútsetning fyrir lúmasírani var 83,2 sjúklingaár.

Í mánuði 6 náðu sjúklingar sem fengu meðferð með lúmasírani lækkun um 72% (95% CI: 66,4; 77,5) í mælingu á hlutfalli oxalats á móti kreatíníni í þvagi frá upphafsgildi (meðaltal í mánuðum 3 til og með mánuði 6), sem var aðalendapunktur. Lúmasíran tengdist hraðri og viðvarandi lækkun í mælingu á hlutfalli oxalats á móti kreatíníni í þvagi (mynd 3), sem var svipuð í öllum þyngdarflokum. Hlutfall lækkunar útskilnaðar oxalats í þvagi viðhélst við áframhaldandi meðferð með lúmasírani út mánuð 60, með 74,5% (4,25) meðaltals (SEM) hlutfallslegri lækkun frá upphafsgildi mælinga á hlutfalli oxalats á móti kreatíníni, og þessi meðferðaráhrif voru í samræmi við gögn úr ILLUMINATE-A.

Mynd 3: ILLUMINATE-B: Hlutfallsleg breyting í mælingu á hlutfalli oxalats á móti kreatíníni í þvagi frá upphafsgildi eftir mánuðum



Í mánuði 6 náðu níu af 18 sjúklingum nær eðlilegu ástandi ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), þ.m.t. 1 sjúklingur sem náði eðlilegu ástandi ($\leq \text{ULN}$) á hlutfalli oxalats: á móti kreatíníni í þvagi. Í mánuði 12 náðu tíu af 18 sjúklingum nær eðlilegu ástandi ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), þ.m.t. 2 sjúklingar sem náðu eðlilegu ástandi ($\leq \text{ULN}$) á hlutfalli oxalats: á móti kreatíníni í þvagi.

Ennfremur kom fram meðaltalslækkun oxalats í plasma frá upphafsgildum til mánaðar 6 (meðaltal fyrir mánuð 3 til mánaðar 6) sem nam 31,7% (95% öryggisbil: 23,9; 39,5). Minnkað gildi oxalats í plasma sem kom fram á frumgreiningartímabilinu viðhélst við áframhaldandi meðferð með lúmasírani út mánuð 60, með meðallækkun 24,8% (95% CI: 15,7; 59,5) eftir mánuð 60.

eGFR hélst stöðugt hjá öllum sjúklingum við áframhaldandi skömmtnun. Breyting frá upphafsgildi á ári af meðferð með lúmasírani í allt að 60 mánuði var 0,26 ml/mín./1,73 m²/ár.

Hlutfall nýrnasteinilvika á hvert persónuár sem greint var frá á 12 mánaða tímabilinu fyrir samþykki var 0,24 (95% CI: 0,09; 0,63) og á 6 mánaða frumgreiningartímabilinu 0,24 (95% CI: 0,06; 0,96). Heildartíðni nýrnasteinilvika á hvert persónuár eftir mánuð 60 var 0,11 (95% CI: 0,06; 0,21), og 77,8% af sjúklingunum var með engin nýrnasteinilvik meðan á rannsókninni stóð.

Við mat á kölkun í nýramerg var sýnt fram á bætingu yfir 60 mánuði. Meðal sjúklinganna 18 sem meðhöndlaðir voru í 60 mánuði voru 14 sjúklingar með kölkun í nýramerg við upphafsgildi. Af sjúklingunum 14 sýndu 12 framfarir og þar af var kölkun í nýramerg ekki fyrir hendi hjá 10 (skilgreint sem stig 0 báðum megin), 1 var með enga breytingu og óvissa var hjá 1 (bati í einu nýra meðan hitt versnaði). Af þeim 4 sjúklingum þar sem kölkun í nýramerg var ekki fyrir hendi við upphafsgildi voru allir 4 með enga breytingu eftir 60 mánuði.

ILLUMINATE-C

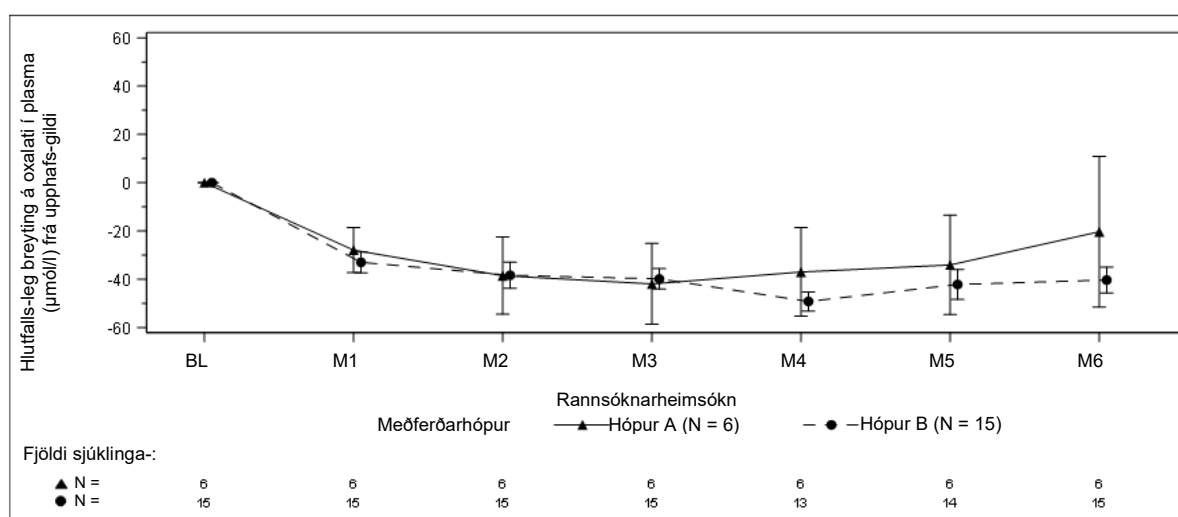
Alls tók 21 sjúklingur þátt og fékk meðferð með lúmasírani í yfirstandandi fjölsetra rannsókn með einum hóp hjá sjúklingum með PH1 og langt genginn nýrnasjúkdóm (eGFR ≤ 45 ml/mín./1,73 m² hjá sjúklingum 12 mánaða og eldri og hækkað kreatínín í sermi hjá sjúklingum yngri en 12 mánaða), þ.m.t. sjúklingar í blóðskilun. Í ILLUMINATE-C voru 2 hópar: hópur A með 6 sjúklingum sem þurftu ekki á blóðskilun að halda við skráningu í rannsóknina og hópur B með 15 sjúklingum sem voru á stöðugri blóðskilunarmeðferð. Sjúklingar fengu ráðlagða skammta af lúmasírani samkvæmt líkamspýngd (sjá kafla 4.2).

Miðgildi aldurs sjúklinga við gjöf fyrsta skammts var 8,9 ár (bil 0 til 59 ár); 57,1% sjúklinganna voru karlar og 76,2% voru hvítir. Hjá sjúklingum í hóp A var miðgildi oxalats í pasma 57,94 $\mu\text{mol/l}$. Hjá sjúklingum í hóp B var miðgildi oxalats í plasma 103,65 $\mu\text{mol/l}$.

Aðalendapunktur í rannsókninni var hlutfallsleg breyting á oxalati í plasma frá upphafsgildi til mánaðar 6 (meðaltal fyrir mánuð 3 til mánaðar 6) fyrir hóp A (N=6) og hlutfallsleg breyting á oxalati í plasma fyrir blóðskilun frá upphafsgildi til mánaðar 6 (meðaltal fyrir mánuð 3 til mánaðar 6) hjá hóp B (N=15).

Á 6 mánaða frumgreiningartímabilinu varð lækkun á gildi oxalats í plasma hjá sjúklingum í báðum hópunum strax í mánuði 1. Hlutfallsleg breyting frá upphafsgildi að mánuði 6 (meðaltal fyrir mánuð 3 til mánaðar 6) á gildi oxalats í plasma hjá hóp A var meðaltalsmunur minnstu fervika sem var -33,3% (95% CI: -81,82; 15,16) og hjá hóp B var meðaltalsmunur minnstu fervika -42,4% (95% CI: -50,71; -34,15).

Mynd 4: ILLUMINATE-C: Hlutfallsleg breyting á oxalati í plasma ($\mu\text{mol/l}$) frá upphafsgildi við hverja heimsókn á frumgreiningartímabilinu



Niðurstöður eru sýndar sem meðalgildi ($\pm\text{SEM}$) hlutfallslegrar breytingar frá upphafsgildi.

Skammstafanir: BL = upphafsgildi; M = mánuður; SEM = staðalskekkja meðaltals.

Hjá hóp A er upphafsgildi skilgreint sem meðalgildi allra oxalatsýna í plasma, sem var safnað fyrir fyrsta skammt af lúmasírans. Hjá hóp B er upphafsgildi skilgreint sem síðustu fjögur oxalatsýni í plasma fyrir blóðskilun, sem var safnað fyrir fyrsta skammt af lúmasírani. Hjá hóp B voru eingöngu sýnin frá því fyrir blóðskilun notuð.

Hjá hóp A var meðalgildi (SD) eGFR 19,85 (9,6) ml/mín./1,73 m² við upphaf og 16,43 (9,8) ml/mín./1,73m² í mánuði 6.

Hlutfall nýrnasteinatilvika á hvert persónuár sem greint var frá 12 mánuðum fyrir samþykki fyrir hóp A var 3,20 (95% CI: 1,96; 5,22) og 1,48 (95% CI: 0,55; 3,92) á 6 mánaða frumgreiningartímabilinu.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Oxlumo hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð við oxalmigu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Lúmasíran frásogast hratt í kjölfar gjafar undir húð, miðgildistími (bil) fram að hámarksþéttni í plasma (t_{max}) er 4 (0,5 til 12) klukkustundir. Hjá börnum og fullorðnum með PH1 sem vógu ≥ 20 kg voru hámarksþéttni lúmasírans í plasma (C_{max}) og flatarmál undir þéttiferli frá núlli til síðustu mælanlegu þéttni eftir skömmtun (AUC_{0-last}) eftir ráðlagðan 3 mg/kg skammt af lúmasírani 529 (205 til 1.130) ng/ml og 7.400 (2.890 til 10.700) ng/klst./ml, í sömu röð. Hjá börnum sem vógu minna en 20 kg voru C_{max} og AUC_{0-last} lúmasírans eftir ráðlagðan 6 mg/kg skammt af lúmasírani 912 (523 til 1.760) og 7.960 (5.920 til 13.300), í þeirri röð. Þéttni lúmasírans var mælanleg allt að 24 til 48 klst. eftir lyfjagjöf.

Dreifing

Í plasmasýnum hjá heilbrigðum fullorðnum er próteinbinding lúmasírans í meðallagi mikil til mikil (77 til 85%) við klínískt mikilvæga þéttni. Fyrir fullorðinn sjúkling með PH1 er áætlað gildi þýðis fyrir dreifingarrúmmál miðhólfins ($V_{d/F}$) fyrir lúmasíran 4,9 l. Lúmasíran dreifist aðallega í lifur eftir gjöf undir húð.

Umbrot

Lúmasíran umbrotnar fyrir tilstilli innrænna og útrænna kjarnsýrukljúfa í styttri fákirni. *In vitro* rannsóknir gefa til kynna að lúmasíran umbrotni ekki af völdum CYP450-ensíma.

Brotthvarf

Lúmasíran skilst aðallega úr plasma með upptöku í lifur og aðeins 7 til 26% af gefnum skammti endurheimtist í þvagi sem lúmasíran samkvæmt uppsöfnuðum upplýsingum frá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og sjúklingum með PH1 > 6 ára. Meðaltal (%CV) endanlegs helmingunartíma lúmasírans er 5,2 (47%) klukkustundir. Áætlaður sýnilegur útskilnaður í plasma fyrir þýðið var 26,5 l/klst. hjá dæmigerðum fullorðnum sem vó 70 kg. Meðaltal útskilnaðar lúmasírans í nýrum var lítið og á bilinu 2 til 3,4 l/klst. hjá börnum og fullorðnum með PH1.

Línulegt/ólínulegt samband

Lúmasíran sýndi línuleg til lítilla ólínuleg, ótímaháð lyfjahlvörf í plasma eftir staka skammta undir húð á bilinu 0,3 til 6 mg/kg og eftir endurtekna 1 og 3 mg/kg skammta einu sinni í mánuði eða 3 mg/kg ársfjórðungslega. Engin uppsöfnun lúmasírans var í plasma eftir endurtekna skammta einu sinni í mánuði eða ársfjórðungslega.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Plasmaþéttni lúmasírans endurspeglar ekki hversu lengi lyfhrif lúmasírans eru viðvarandi. Hröð og markviss upptaka lúmasírans í lifur veldur hraðri lækkun plasmaþéttni. Í lifur sýnir lúmasíran langan helmingunartíma sem leiðir til viðhalds lyfhrifa á mánaðarlega eða ársfjórðungslega skammtabilinu.

Milliverkanir

Rannsóknir *in vitro* gefa til kynna að lúmasíran sé ekki hvarfefni eða hemill á cytókróm P450 (CYP) ensím. Ekki er búist við því að lúmasíran sé hemill eða virkir á CYP ensím eða breyti starfsemi lyfjaferja.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir hjá sjúklingum ≥ 65 ára. Aldur var ekki marktæk stýribreyta fyrir lyfjahvörf lúmasírans.

Kyn og kynþætti

Í klínískum rannsóknum var enginn munur á útsetningu í plasma eða lyfhrifum lúmasíran með hliðsjón af kyni eða kynþætti.

Skert lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2). Takmarkaðar lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar um sjúklinga með vægar og skammvinnar hækkanir á heildarmagn bilírúbíns (heildarmagn bilírúbíns > 1 til $1,5 \times \text{ULN}$) sýndu sambærilega útsetningu fyrir lúmasírani í plasma og svipuð lyfhrif og hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Birtar rannsóknir sýna minni tjáningu asialóglýkópróteinviðtaka (asialoglycoprotein receptors) í lifur, þ.e. viðtakanna sem sjá um upptöku lúmasírans hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Forklínísk gögn benda til þess að þetta hafi ekki áhrif á lifrurupptöku eða lyfhrif við meðferðarskammta. Klínískt mikilvægi þessara gagna er ekki þekkt.

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar með vægt skerta nýrnastarfsemi (eGFR 60 til < 90 ml/mín./ $1,73$ m²) voru með sambærilega útsetningu fyrir lúmasírani í plasma og sjúklingar með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 90 ml/mín./ $1,73$ m²). Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (eGFR 30 til < 60 ml/mín./ $1,73$ m²) var C_{max} svipað og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi; AUC var 25% hærra á grundvelli takmarkaðra upplýsinga. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR 15 til < 30 ml/mín./ $1,73$ m²), nýrnasjúkdóma á lokastigi (eGFR < 15 ml/mín./ $1,73$ m²) eða sem gangast undir blóðskilun (sjá kafla 4.2) innan sama líkamsþyngdarflokks, kom skammvinn 1,8 til 3,6-föld aukning á C_{max} og 1,6 til 3,1-föld aukning á $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ fram (sjá kafla 5.2). Þessi aukning var tímabundin þar sem plasmabéttni minnkar niður fyrir greinanleg mörk á 24 til 48 klst. líkt og hjá sjúklingum með óskerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2 Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa). Lyfhrif hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 90 ml/mín./ $1,73$ m²), þ.m.t. sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi (eGFR < 15 ml/mín./ $1,73$ m²) og þeim sem eru í blóðskilun eru svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 90 ml/mín./ $1,73$ m²) (sjá kafla 4.2).

Börn

Upplýsingar um börn yngri en 1 árs eru takmarkaðar. Hjá börnum < 20 kg var C_{max} lúmasírans tvöfalt hærra vegna hærri 6 mg/kg skammts og hraðara frásogs. Lyfhrif lúmasírans voru sambærileg hjá börnum (á aldrinum 4 mánaða til 17 ára) og hjá fullorðnum, þrátt fyrir skammvinnan hærri plasmastyrk hjá börnum < 20 kg, vegna hraðrar og yfirgnæfandi dreifingar lúmasírans í lifur.

Líkamsþyngd

Ráðlagðir skammtar skiluðu allt að tvöfalt hærra C_{max} hjá börnum < 20 kg en AUC var svipað hjá þeim líkamsþyngdarhópum sem voru rannsakaðir (6,2 til 110 kg).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðæfni og mögulega krabbameinsvaldandi áhrifum.

Smásæjar breytingar í lifur (t.d. frymisbólumyndun (vacuolation) í lifrarfrumum, frumuskipting og kjarnastækkun (karyomegaly)) komu fram hjá rottum en ekki hjá öpum. Þessu fylgdi lækkun fibrínógens í plasma auk annarra breytinga sem komu fram í rannsóknum. Ástæða þess að

breytingarnar virðast einskorðast við nagdýr liggur ekki fyrir og óljóst er hvaða þýðingu þetta hefur fyrir menn.

Ekki komu fram aukaverkanir af völdum lúmasírans á frjósemi karl- eða kvendýra né þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum. Í rannsóknum á þroska fósturvísa og fóstura hjá rottum og kaninum greindist afbrigðileiki í beinagrind, en það var við útsetningu sem var hátt margfeldi meðferðarútsetningar fyrir menn. Mörk án skaðlegra áhrifa (NOAEL) voru u.þ.b. 20 til 70 sinnum hærri (á grundvelli mánaðarlegrar útsetningar).

Rannsókn á eiturhrifum til að ákvarða skammtabil eiturverkunar í nýfæddum rottum sýndi ekki aukna næmni hjá rottum í þroskaferli, hvorki með tilliti til eiturverkunar eða lyfjafræðilegs öryggis lúmasírans við útsetningu sem var tvöföld meðferðarútsetning fyrir menn (á grundvelli mánaðarlegrar útsetningar).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumhýdroxíð (til stillingar sýrustigs) (E524)

Fosförsýra (til stillingar sýrustigs) (E338)

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

3 ár

Eftir fyrstu opnun

Þegar hettuglasið hefur verið rofið skal nota lyfið án tafar.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri með flúorfjölliðuhúðuðum tappa og yfirinnsigli úr áli með flettiloki. Hvert hettuglas inniheldur 0,5 ml af stungulyfi, lausn.

Eitt hettuglas í hverri pakkingu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þetta lyf er tilbúið til notkunar og eingöngu einnota.

Aðeins til notkunar undir húð.

Undirbúningur fyrir lyfjagjöf

- Áður en lyfjagjöf fer fram skal safna saman þeim hlutum sem ekki fylgja með í pakkningunni en nota þarf við lyfjagjöfina, þ.m.t. dauðhreinsaðri sprautu (0,3 ml, 1 ml eða 3 ml), nál af stærð 18G og nál af stærð 25 G til 31 G.
- Nauðsynlegt magn Oxlumo skal reiknað út með hliðsjón af ráðlögðum skammti miðað við líkamsþyngd (sjá kafla 4.2).
- Nota skal nál af stærð 18G til að draga Oxlumo úr hettuglasinu. Halda skal hettuglasinu uppréttu eða halla því örlítið og skal flata hliðin á nálinni snúa niður.
- Fyrir minna rúmmál en 0,3 ml er mælt með því að notuð sé dauðhreinsuð 0,3 ml sprauta.
- Gefa skal lyfið með dauðhreinsaðri nál af stærð 25 G til 31 G sem er 13 mm til 16 mm að lengd fyrir inndælingu undir húð.
- Athugið: Ekki má þrýsta lyfinu í nálina af stærð 25 G til 31 G.
- Sprautur, yfirfærslunálar og inndælingarnálar má aðeins nota einu sinni.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1496/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. nóvember 2020
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 04. ágúst 2025

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml stungulyf, lausn
lumasiran

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af lausn inniheldur lumasirannatríum sem jafngildir 189 mg lumasiran.

Hvert hettuglas inniheldur 94,5 mg lúmasíran í 0,5 ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:
Natríumhýdroxíð (E524)
Fosfórsýra (E338)
Vatn fyrir stungulyf
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

stungulyf, lausn
94,5 mg/0,5 ml
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1496/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Oxlumo

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml stungulyf, lausn
lumasiran

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar undir húð

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

94,5 mg/0,5 ml

6. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml stungulyf, lausn
lúmasíran

Lestu allan fylgiseðilinn vandlega áður en þér er gefið lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Oxlumo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Oxlumo
3. Hvernig Oxlumo er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Oxlumo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Oxlumo og við hverju það er notað

Upplýsingar um Oxlumo

Oxlumo inniheldur virka efnið lúmasíran.

Við hverju Oxlumo er notað

Oxlumo er notað til meðferðar við frumkominni oxalmigu af gerð 1 (primary hyperoxaluria type 1, PH1) hjá fullorðnum og börnum á öllum aldri.

Hvað frumkomin oxalmiga er

Frumkomin oxalmiga er mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem veldur því að lifrin framleiðir of mikið af efni sem nefnist oxalat. Nýrun fjarlægja oxalat úr líkamanum og það losast út með þvagi. Hjá fólki með frumkomna oxalmigu getur umframmagn oxalats safnast upp í nýrum og valdið nýrnasteinum, og getur komið í veg fyrir að nýrun starfi eins vel og þau eiga að gera. Uppsafnað oxalat getur einnig valdið skemmdum í öðrum líkamshlutum, svo sem augum, hjarta, húð og beinum. Það kallast oxalsýrukvilli.

Hvernig Oxlumo virkar

Lúmasíran, sem er virka innihaldsefnið í Oxlumo, dregur úr magni ensíms sem nefnist glýkólatoxídasi og lifrin framleiðir. Glýkólatoxídasi er eitt af ensímunum sem framleiða oxalat. Með því að minnka magn ensímsins framleiðir lifrin minna oxalat og magn oxalats í þvagi og blóði minnkar einnig. Þetta getur dregið úr áhrifum sjúkdómsins.

2. Áður en byrjað er að gefa Oxlumo

Ekki má gefa þér Oxlumo:

- ef um er að ræða alvarlegt ofnæmi fyrir lúmasírani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú færð þetta lyf.

Hugsanlegt er að lækningin fylgist með þér með tilliti til merkja um blóðsýringu (uppsöfnun súru í líkamanum) ef þú ert með verulega skerta nýrnastarfsemi.

Notkun annarra lyfja samhliða Oxlumo

Látið lækningu vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kunna að vera notuð.

Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er tekið. Læknirinn mun ákveða hvort þú eigir að taka Oxlumo þegar hann hefur metið þann heilsufarslega ávinning sem vænst er fyrir þig, auk hugsanlegrar áhættu fyrir ófætt barn þitt.

Brjóstagið

Þetta lyf getur borist í brjóstamjólk og gæti haft áhrif á barnið þitt. Ef þú ert með barn á brjósti skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú notar lyfið. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort hætta eigi brjóstagið eða hætta meðferðinni.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að lyfið hafi áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla.

Oxlumo inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum millilítra, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig Oxlumo er gefið

Hversu mikið af Oxlumo er gefið

Læknirinn reiknar út hve mikið á að gefa þér af lyfinu. Skammturinn fer eftir líkamsþyngd þinni. Læknirinn mun stilla af skammtinn eftir því sem líkamsþyngd þín breytist.

Þú munt fá fyrstu skammtana (hleðsluskammta) einu sinni í mánuði, 3 skammta. Síðan færð þú viðhaldsskammta, gjöf hafin einum mánuði eftir síðasta hleðsluskammtinn.

Líkamsþyngd undir 10 kg

- Hleðsluskammtar: 6 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar, gefin einu sinni í mánuði, 3 skammtar.
- Viðhaldsskammtar: 3 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar, gefin einu sinni í mánuði, gjöf hafin einum mánuði eftir síðasta hleðsluskammt.

Líkamsþyngd frá 10 kg til undir 20 kg

- Hleðsluskammtar: 6 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar, gefin einu sinni í mánuði, 3 skammtar.
- Viðhaldsskammtar: 6 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar, gefin einu sinni á 3 mánaða fresti, gjöf hafin einum mánuði eftir síðasta hleðsluskammt.

Líkamsþyngd 20 kg og yfir

- Hleðsluskammtar: 3 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar, gefin einu sinni í mánuði, 3 skammtar.
- Viðhaldsskammtar: 3 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar, gefin einu sinni á 3 mánaða fresti, gjöf hafin einum mánuði eftir síðasta hleðsluskammt.

Hvernig Oxlumo er gefið

Læknir eða hjúkrunarfræðingur sér um að gefa þér þetta lyf.

- Það er gefið með inndælingu undir húð (húðbeðsdælingu) á magasvæðinu (kvið), eða í einhverjum tilvikum á upphandlegg eða læri. Inndælingar verða gefnar á mismunandi líkamsstöðum frá einu skipti til annars.
- Allt eftir því hvaða skammt þú færð getur verið að þú þurfir að fá fleiri en eina inndælingu undir húð.
- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn þinn mun ekki dæla inn í húðsvæði sem eru með örum, rauð, bólgin eða upphleypt.

Ef þér er gefinn of stór skammtur af Oxlumo

Ef svo ólíklega vill til að læknirinn eða hjúkrunarfræðingur gefi þér of mikið af lyfinu (ofskömmtun) munu þau fylgjast með aukaverkunum hjá þér.

Ef sleppt er úr skammti af Oxlumo

Ef sleppt er úr skammti af Oxlumo skaltu tala við lækinn eða hjúkrunarfræðing eins fljótt og hægt er um hvenær þú eigir að fá næsta skammt.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirtaldar aukaverkanir geta komið fram við notkun Oxlumo:

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Roði, verkur, kláði, bólga, óþægindi, litabreytingar, hnúður, hersli, útbrot, marblettir eða skinnflögnun á stungustað (viðbrögð á stungustað).
- Verkur eða óþægindi í kvið (kviðverkur).

Tíðni ekki þekkt: Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- Tegund ofnæmisviðbragða (ofnæmi) – með einkennum svo sem útbrotum, ertingu í hálsi og tárarennsl.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Oxlumo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki má nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Þetta lyf er eingöngu einnota. Nota skal lyfið strax eftir að hettuglasið hefur verið rofið.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn fargar þeim lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Oxlumo inniheldur

- Virka innihaldsefnið er lúmasíran.
- Hvert hettuglas inniheldur lúmasírannatríum sem jafngildir 94,5 mg af lúmasíran.
- Önnur innihaldsefni eru vatn fyrir stungulyf, natríumhýdroxíð (E524) og fosfórsýra (E338) (sjá „Oxlumo inniheldur natríum“ í kafla 2).

Lýsing á útliti Oxlumo og pakkningastærðir

Lyfið er tær, litlaus til gulleit lausn til inndælingar undir húð.

Hver pakkning inniheldur eitt einnota hettuglas sem inniheldur 0,5 ml lausn.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Notkunarleiðbeiningar

Aðeins til notkunar undir húð.

- Safnið saman þeim hlutum sem ekki fylgja með í pakkingunni en nota þarf við lyfjagjöfina, þ.m.t. dauðhreinsaðri sprautu (0,3 ml, 1 ml eða 3 ml), nál af stærð 18G og nál af stærð 25G til 31G.
- Reiknið út nauðsynlegt magn Oxlumo á grundvelli ráðlagðs skammts miðað við líkamsþyngd. Sé skammturinn stærri en 0,5 ml getur þurft að nota fleiri en eitt hettuglas. Hámarksmagn sem gefa má í stakri inndælingu er 1,5 ml. Sé þörf á meira en 1,5 ml getur þurft að gefa fleiri en eina inndælingu undir húð.
- Notið 18 G nál til að draga upp Oxlumo úr hettuglasinu, haldið hettuglasinu uppréttu eða hallið því örlítið og gangið úr skugga um að flati endi nálarinnar snúi niður á við.
- Látið nálina og sprautuna vísa beint upp og sláið létt á sprautuna til að loftbólur safnist fyrir efst í henni. Þegar allar loftbólurnar eru komnar efst í sprautuna skal ýta varlega á sprautustimpilinn til að ná loftbólunum út úr sprautunni. Gætið þess að rétt magn lyfs sé í sprautunni.
- Gefa skal lyfið með dauðhreinsaðri nál af stærð 25 G til 31 G sem er 13 mm eða 16 mm löng og ætluð til inndælingar undir húð. Fyrir minna rúmmál en 0,3 ml, er mælt með því að notuð sé dauðhreinsuð 0,3 ml sprauta.
- Athugið: Ekki má þrýsta lyfinu í nálina af stærð 25 G til 31 G. Þegar notaðar eru 0,3 ml (insúlín-) sprautur má ekki þrýsta loftbólunni úr sprautunni.
- Dæla má lyfinu í kvið, upphandleggi eða læri. Íhugið að skipta reglulega um stungustað. Ekki skal gefa lyfið í örvef eða á svæði sem eru rauð, bólgin eða upphleypt.
- Athugið: Þegar inndælingin undir húð er gefin í kvið skal forðast að dæla í svæði sem er 2 cm að þvermáli umhverfis naflann.
- Hreinsið fyrirhugaðan stungustað með sprittþurrku og látið þorna vel.
- Notið viðeigandi inndælingaraðferð. Ekki má dæla í æð eða vöðva.
- Stingið nálinni inn þannig að hún myndi rétt horn (90 gráður) við húðina, þannig berst lyfið í húðbeðinn. Ef sjúklingurinn er mjög grannur skal stinga nálinni inn með 45-gráðu horni.
- Ekki má ýta á stimpilinn meðan stungið er í húðina. Þegar nálinni hefur verið stungið gegnum húðina skal sleppa svæðinu sem klippið var um og gefa skammtinn hægt með jöfnum hraða. Þegar lyfið hefur verið gefið skal bíða í að minnsta kosti 5 sekúndur áður en nálin er dregin úr húðinni. Þrýstið létt á stungustaðinn með grisju eða bómullarhnoðra eins og þörf krefur. Ekki setja nálarhettuna aftur á.
- Athugið: Til að forðast vefjaskemmdir, blæðingu undir húð og marbletti skal ekki draga stimpilinn til baka þegar nálinni hefur verið stungið í húðina.
- Ef þörf er á fleiri en einni inndælingu til að ná stökum skammti af Oxlumo skal hafa að minnsta kosti 2 cm á milli stungustaða.
- Aðeins má nota hettuglasið einu sinni. Fargið lyfjaleifum í hettuglasinu í samræmi við gildandi reglur eftir að skammturinn hefur verið gefinn.

- Aðeins má nota sprautur, yfirfærslunálar og inndælingarnálar einu sinni. Fargið öllum notuðum sprautum og nálum í samræmi við gildandi reglur.