I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml injekcinio tirpalo yra lumasirano natrio druskos, atitinkančios 189 mg lumasirano.

Kiekvieno flakono 0,5 ml yra 94,5 mg lumasirano.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis arba geltonos spalvos tirpalas (pH maždaug 7; osmoliariškumas 240–360 mOsm/kg).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Oxlumo skirtas visų amžiaus grupių pacientų pirminės 1 tipo hiperoksalurijos (PH1) gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą vaistiniu preparatu turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis hiperoksalurijos gydymo patirties.

Dozavimas

Oxlumo leidžiama po oda. Rekomenduojamą Oxlumo dozę sudaro įsotinamosios dozės, skiriamos kartą per mėnesį (iš viso 3 dozės), po to, pradedant po vieno mėnesio po paskutinės įsotinamosios dozės, skiriamos palaikomosios dozės, kaip nurodyta 1 lentelėje. Dozė priklauso nuo kūno masės.

Dozę (mg) ir tūrį (ml) pacientui reikia apskaičiuoti taip, kaip nurodyta toliau.

Paciento kūno masė (kg) × dozė (mg/kg) = bendras skiriamo vaistinio preparato kiekis (mg).

Bendras kiekis (mg), padalytas iš koncentracijos (189 mg/ml) = bendras vaistinio preparato tūris (ml), kuris turi būti suleistas.

1 lentelė. Mase pagrįstas Oxlumo dozavimo režimas

Kūno masė	Įsotinamoji dozė	Palaikomoji dozė (pradedama leisti praėjus vienam mėnesiui po paskutinės įsotinamosios dozės)
Mažesnė nei 10 kg	6 mg/kg kartą per mėnesį, iš viso 3 dozės	3 mg/kg kartą per mėnesį, pradedama leisti praėjus vienam mėnesiui po paskutinės įsotinamosios dozės
Nuo 10 kg iki mažiau kaip 20 kg	6 mg/kg kartą per mėnesį, iš viso 3 dozės	6 mg/kg kartą per 3 mėnesius (kas ketvirtį), pradedama leisti praėjus vienam mėnesiui po paskutinės įsotinamosios dozės
20 kg arba didesnė	3 mg/kg kartą per mėnesį, iš viso 3 dozės	3 mg/kg kartą per 3 mėnesius (kas ketvirtį), pradedama leisti praėjus vienam mėnesiui po paskutinės įsotinamosios dozės

Pacientai, kuriems taikoma hemodializė

Jei Oxlumo skiriama dializės dienomis, jį reikia leisti po hemodializės procedūros.

Praleista dozė

Praleidus ar pavėlavus suvartoti dozę, vaistinį preparatą reikia suleisti kaip įmanoma greičiau. Atnaujinkite paskirtą mėnesinę arba ketvirčio dozę nuo paskutinės suleistos dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių sutrikusi kepenų funkcija, Oxlumo neištirtas. Pacientams, kuriems yra laikinai padidėjęs bendras bilirubino kiekis (bendras bilirubino kiekis > 1,0–1,5 × VNR [viršutinė normos riba]), dozės koreguoti nereikia. Reikia būti atsargiems gydant pacientus, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems diagnozuotas inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (angl. *estimated glomerular filtration rate*, *eGFR*) < 90 ml/min./1,73 m²), įskaitant sergančius galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) arba tuos, kuriems taikoma dializė, dozės koreguoti nereikia. Apie pacientus, kuriems yra GSIL arba taikoma dializė, nepakanka duomenų, todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Apie jaunesnius kaip iki 1 metų pacientus duomenų nepakanka. Gydant šiuos pacientus reikia elgtis atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Tik leisti po oda.

Šis vaistinis preparatas tiekiamas kaip paruoštas vartoti tirpalas vienkartiniame flakone.

- Reikiamas Oxlumo tūris apskaičiuojamas pagal rekomenduojamą dozę pagal kūno masę, kaip nurodyta 1 lentelėje.

- Jeigu dozė didesnė nei 0,5 ml (94,5 mg), reikės daugiau nei vieno flakono.
- Maksimalus galimas vienos injekcijos tūris yra 1,5 ml. Jei reikia suleisti didesnę nei 1,5 ml dozę, ją reikia suleisti per kelis kartus (visą dozę padalinus vienodai keliems švirkštams, kiekvieną kartą suleidžiant maždaug tą patį tūrį), siekiant sumažinti galimą diskomfortą injekcijos vietoje dėl didelio injekcijos tūrio.
- Vaistinio preparato neturi pasirodyti ant adatos galiuko, kol adata dar neįdurta po oda.
- Šį vaistinį preparatą reikia leisti po oda pilvo, žastų ar šlaunų srityse.
- Leidžiant vėlesnes injekcijas arba dozes, rekomenduojama keisti injekcijos vietą.
- Šio vaistinio preparato neturi būti leidžiama į randinį audinį arba paraudusias, uždegimo paveiktas arba patinusias vietas.

Oxlumo turi leisti sveikatos priežiūros specialistas. Vaistinio preparato instrukciją prieš vartojimą žr. 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sunki arba galutinės stadijos inkstų liga

Gydant lumasiranu padidėja glikolato koncentracija plazmoje, dėl ko gali padidėti metabolinės acidozės rizika arba pasunkėti anksčiau buvusi metabolinė acidozė pacientams, sergantiems sunkia ar galutinės stadijos inkstų liga. Todėl reikia stebėti šiuos pacientus, ar nepasireiškia metabolinės acidozės požymių ir simptomų.

Vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, yra tikimybė, kad vaistinio preparato veiksmingumas bus mažesnis. Todėl šiems pacientams reikia stebėti vaistinio preparato veiksmingumą (žr. 5.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos (natrio kiekis)

Šio vaistinio preparato ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų neatlikta (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimas kartu su piridoksinu

Vartojant kartu su piridoksinu, reikšmingos įtakos lumasirano farmakodinamikai arba farmakokinetikai nėra.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie lumasirano vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Šio vaistinio preparato vartojimą nėštumo metu galima apsvarstyti atsižvelgiant į laukiamą naudą moters sveikatai ir galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar lumasiranas išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Oxlumo.

Vaisingumas

Duomenų apie lumasirano poveikį žmonių vaisingumui nėra. Atliekant tyrimus su gyvūnais, poveikio patinų arba patelių vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Oxlumo gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausia nurodyta nepageidaujama reakcija buvo injekcijos vietos reakcija (35 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Su lumasiranu susijusios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant klinikinius tyrimus ir remiantis spontaniniais pranešimais, pateiktos lentelėje toliau. Nepageidaujamos reakcijos koduojamos pageidautinais terminais (PT) pagal MedDRA organų sistemų klasę (OSK) ir pateikiamos pagal dažnį. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10); dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10); nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100); retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000); labai retas (< 1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas[a]	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas[b]	Labai dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Injekcijos vietos reakcija[c]	Labai dažnas

[a] Nepageidaujama reakcija nustatyta vartojant po pateikimo rinkai.

[b] Įskaitant pilvo skausmą, skausmą viršutinėje pilvo dalyje, skausmą apatinėje pilvo dalyje, diskomfortą pilvo srityje ir jautrumą pilvo srityje.

[c] Įskaitant injekcijos vietos reakciją, injekcijos vietos eritemą, injekcijos vietos skausmą, injekcijos vietos niežėjimą, injekcijos vietos patinimą, injekcijos vietos diskomfortą, injekcijos vietos spalvos pakitimą, injekcijos vietos gumbą, injekcijos vietos sukietėjimą, injekcijos vietos išbėrimą, kraujosruvas injekcijos vietoje, injekcijos vietos hematomą ir injekcijos vietos eksfoliaciją.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Injekcijos vietos reakcijos

Placebu kontroliuojamų ir atvirų klinikinių tyrimų metu injekcijos vietos reakcijos nustatytos 34 iš 98 pacientų (34,7 %). Dažniausi pasireiškę simptomai buvo eritema, patinimas, skausmas, hematoma, niežėjimas ir spalvos pokytis. Dauguma injekcijos vietos reakcijų prasidėjo suleidimo dieną, < 2 % injekcijos vietos reakcijų pasireiškė praėjus 5-ioms ar daugiau dienų po suleidimo. Apskritai injekcijos vietos reakcijos buvo lengvos, praėjo po dviejų dienų ir dėl jų nereikėjo pertraukti ar nutraukti gydymo.

Pilvo skausmas

Placebu kontroliuojamo tyrimo metu pilvo skausmas pasireiškė 1 iš 13 (7,7 %) placebu gydytų pacientų ir 4 iš 26 (15,4 %) lumasiranu gydytų pacientų. Placebu kontroliuojamų ir atvirų klinikinių tyrimų metu 16 iš 98 pacientų (16,3 %) nustatytas pilvo skausmas, įskaitant skausmą viršutinėje arba apatinėje pilvo dalyje, diskomfortą pilvo srityje ar pilvo jautrumą. Dauguma reiškinių buvo lengvi, trumpalaikiai ir praėjo negydomi. Nė dėl vienos iš šių reakcijų gydymas nebuvo nutrauktas.

Imunogeniškumas

Tarp PH1 sergančių pacientų ir sveikų savanorių, kurie klinikinių tyrimų metu vartojo Oxlumo, 7 iš 120 (5,8 %) asmenų antikūnų prieš vaistą (APV) tyrimai buvo teigiami. APV titrai buvo žemi ir apskritai trumpalaikiai, poveikio vaistinio preparato klinikiniam veiksmingumui, saugumui, farmakokinetinėms ar farmakodinaminėms savybėms nebuvo.

Ilgalaikis saugumas

ILLUMINATE-A (tyrimo aprašymas pateikiamas toliau)
Saugumo duomenys atviro tęstinio tyrimo laikotarpiu (gydymo trukmės mediana buvo 55,0 mėnesio) buvo panašūs į žinomus lumasirano saugumo duomenis, gautus placebu kontroliuojamu, dvigubai koduotu tyrimo laikotarpiu.

Vaikų populiacija

Lumasirano saugumas vaikų populiacijoje (nuo 4 mėnesių iki 17 metų) ir PH1 sergančių suaugusiųjų populiacijoje buvo panašus.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus rekomenduojama stebėti, ar neatsiras nepageidaujamų mediciniškai nurodytų reakcijų požymių ar simptomų, o jų atsiradus pradėti tinkamą simptominį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo sistemą ir metabolizmą veikiantys vaistai, ATC kodas – A16AX18.

Veikimo mechanizmas

Lumasiranas yra dvigubos grandinės mažoji interferuojanti ribonukleorūgštis (angl. *small interfering ribonucleic acid*, siRNA), kuri mažina fermento glikolatoksidazės (GO) kiekį nusitaikydama į hidroksirūgšties oksidazės 1 (*HAO1*) geno informacinę ribonukleorūgštį (angl. *gene messenger ribonucleic acid*, mRNA) hepatocituose per RNR interferenciją. Sumažėjus fermento GO kiekiui, sumažėja ir laisvo glioksilato, kuris yra oksalatų gamybos substratas. Tai lemia oksalatų koncentracijos, kuri yra pagrindinė sergančiųjų PH1 ligos apraiškos priežastis, sumažėjimą šlapime ir plazmoje. Kadangi GO fermentas biologiniuose procesuose dalyvauja anksčiau už fermentą

alaningliokslataminotransferazę (AGT), kurio stoka sukelia PH1, lumasirano veikimo mechanizmas nepriklauso nuo pagrindinės *AGXT* geno mutacijos.

Klinikinis veiksmingumas

Lumasirano veiksmingumas buvo tirtas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebu kontroliuojamu klinikiniu tyrimu 6 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems PH1 (ILLUMINATE-A), vienos grupės klinikiniu tyrimu jaunesniems kaip 6 metų pacientams, sergantiems PH1 (ILLUMINATE-B), ir vienos grupės klinikiniu tyrimu vaikams ir suaugusiems pacientams, sergantiems PH1 ir progresavusia inkstų liga, įskaitant pacientus, kuriems taikoma hemodializė (ILLUMINATE-C).

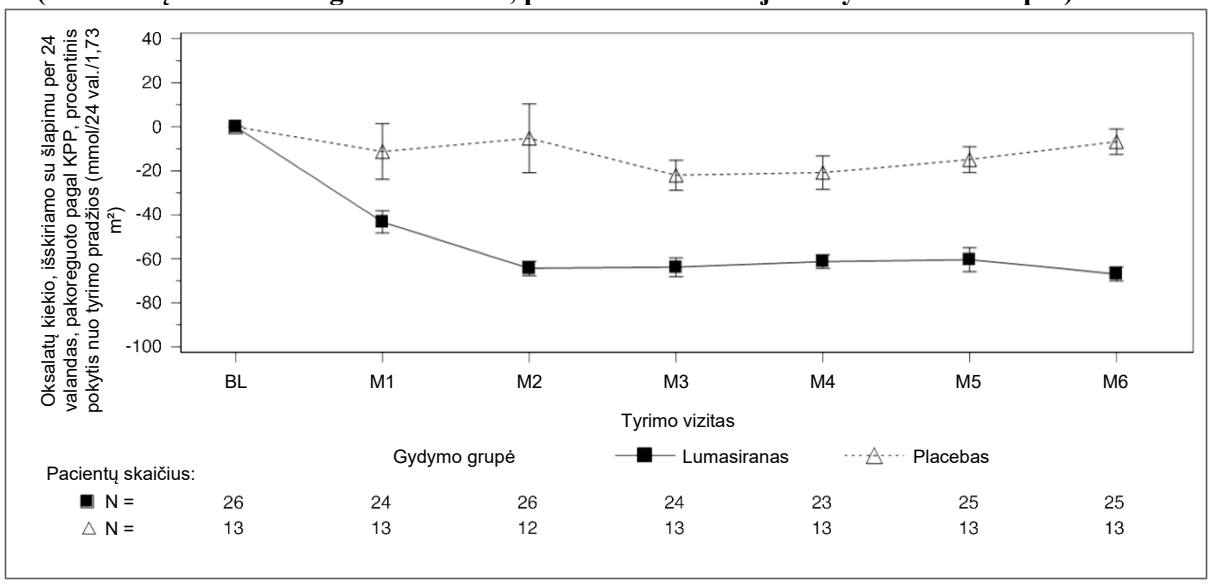
ILLUMINATE-A

Iš viso 39 pacientai, sergantys PH1, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti santykiu 2:1, kad 6 mėnesių trukmės dvigubai koduoto, placebu kontroliuojamo tyrimo laikotarpiu po oda vartotų lumasirano arba placebo. Tyrime dalyvavo 6 metų ir vyresni pacientai, kurių apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) buvo ≥ 30 ml/min./1,73 m², ir gavo 3 įsotinamąsias 3 mg/kg lumasirano arba placebo dozes, leidžiamas kas mėnesį, o po to kas ketvirtį buvo leidžiamos palaikomosios 3 mg/kg lumasirano arba placebo dozės (žr. 4.2 skyrių). Pasibaigus 6 mėnesių trukmės dvigubai koduoto gydymo laikotarpiui, pacientai, įskaitant iš pradžių vartojusius placebą, pradėjo tęstinį iki 54 mėnesių trukmės lumasirano kursą. Bendra lumasirano ekspozicija buvo 165,7 paciento metų.

Per 6 mėnesius trukusį dvigubai koduoto, placebu kontroliuojamo tyrimo laikotarpį 26 pacientai gavo lumasirano, 13 gavo placebo. Vartojant pirmąją dozę pacientų amžiaus mediana buvo 14,9 metų (nuo 6,1 iki 61,0 metų); 66,7 % pacientų buvo vyrai, 76,9 % – baltaodžiai. 24 valandų trukmės oksalatų išsiskyrimo su šlapimu mediana, pakoreguota pagal kūno paviršiaus plotą (KPP), buvo 1,72 mmol/24 val./1,73 m², šlapime nustatytų oksalatų ir kreatinino santykio mediana tyrimo pradžioje buvo 0,21 mmol/mmol, o oksalatų koncentracijos plazmoje mediana buvo 13,1 µmol/l. Iš viso 33,3 % pacientų inkstų funkcija buvo normali (aGFG ≥ 90 ml/min./1,73 m²), 48,7 % diagnozuotas lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG nuo 60 iki < 90 ml/min./1,73 m²) ir 18 % diagnozuotas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG nuo 30 iki < 60 ml/min./1,73 m²). Tyrimo pradžioje 84,6 % iš visų tyrime dalyvavusių pacientų nurodė, kad jiems anksčiau buvo simptominių inkstų akmenligės reiškinių, o 53,8 % nurodė, kad anksčiau buvo nefrokalcinozė. Pradedant tyrimą gydymo grupės buvo subalansuotos pagal amžių, oksalatų koncentraciją šlapime ir aGFG.

Svarbiausia (pirminė) vertinamoji baigtis buvo oksalatų kiekio, išskiriamo su šlapimu per 24 valandas ir pakoreguoto pagal KPP, procentinis sumažėjimas nuo tyrimo pradžios iki 3–6-o mėnesių vidurkio. Lumasiranas buvo susietas su statistiškai reikšmingu 65,4 % oksalatų kiekio, išskiriamo su šlapimu per 24 valandas ir pakoreguoto pagal KPP, sumažėjimu, palyginti su 11,8 % placebo grupėje, o šis skirtumas sudarė 53,5 % (95 % PI: 44,8, 62,3; p < 0,0001). 6-ą mėnesį lumasirano grupėje buvo nustatytas 60,5 % sumažėjęs oksalatų ir kreatinino santykis šlapime, palyginti su 8,5 % padidėjimu placebo grupėje, ir tai nuosekliai atitiko svarbiausios vertinamosios baigties duomenis. Be to, lumasiranu gydytiems pacientams oksalatų kiekis, išskiriamas su šlapimu per 24 valandas ir pakoreguotas pagal KPP, greitai ir nuolat mažėjo, kaip parodyta 1 pav.

1 pav. ILLUMINATE-A: oksalatų kiekio, išskiriamo su šlapimu per 24 valandas, pakoreguoto pagal KPP, procentinis pokytis nuo tyrimo pradžios pagal mėnesius (6 mėnesių trukmės dvigubai koduoto, placebu kontroliuojamo tyrimo laikotarpiu)



Santrumpos: TP = tyrimo pradžia; KPP = kūno paviršiaus plotas; M = mėnuo; SVP = standartinė vidurkio paklaida.
Rezultatai pažymimi diagramoje kaip procentinio pokyčio nuo tyrimo pradžios vidurkis (± SVP).

6-ąjį mėnesį didesnei daliai lumasiranu gydytų pacientų buvo pasiektas normalus arba beveik normalus per 24 valandas su šlapimu išskiriamų oksalatų kiekis, pakoreguotas pagal KPP (≤ 1,5 × VNR), palyginti su placebu gydytais pacientais, kaip nurodyta 3 lentelėje.

3 lentelė. ILLUMINATE-A: antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai, pasiekti per 6 mėnesių trukmės dvigubai koduoto, placebu kontroliuojamo tyrimo laikotarpį

Vertinamosios baigtys	Lumasiranas (N = 26)	Placebas (N = 13)	Gydymo skirtumas (95 % PI)	p reikšmė
Pacientų, kurių oksalatų kiekis, išskiriamas su šlapimu per 24 valandas, yra lygus arba mažesnis už VNR, proporcija‡	0,52 (0,31, 0,72)§	0 (0, 0,25)§	0,52 (0,23; 0,70)¶	0,001#
Pacientų, kurių oksalatų kiekis, išskiriamas su šlapimu per 24 valandas, yra lygus arba mažesnis už 1,5 × VNR, proporcija‡	0,84 (0,64, 0,95)§	0 (0, 0,25)§	0,84 (0,55; 0,94)¶	< 0,0001#
Oksalatų koncentracijos plazmoje procentinis sumažėjimas nuo tyrimo pradžios*Þ	39,8 (2,9)†	0,3 (4,3)†	39,5 (28,9; 50,1)	< 0,0001

Santrumpos: VNR = viršutinė normos riba; SVK = standartinė vidurkio paklaida
Rezultatai pagrįsti skysčių chromatografijos tandemo masės spektrometrijos (*LC-MS/MS*) tyrimu.

* Vertinimas pagrįstas vidutinio procentinio sumažėjimo 3, 4, 5 ir 6-ą mėnesiais mažiausių kvadratų (MK) vidurkiu, taikant mišrų kartotinių matavimų modelį.

† MK vidurkis (SVP).

‡ VNR = 0,514 mmol/24 val./1,73 m², taikoma oksalatų kiekiui, išskiriamam su šlapimu per 24 valandas, pakoreguotam pagal KPP.

§ 95 % PI pagal *Clopper Pearson* tikslų pasikliautinąjį intervalą.

¶ Apskaičiuota naudojant *Newcombe* metodą, pagrįstą *Wilson* vertinimo balais metodu.

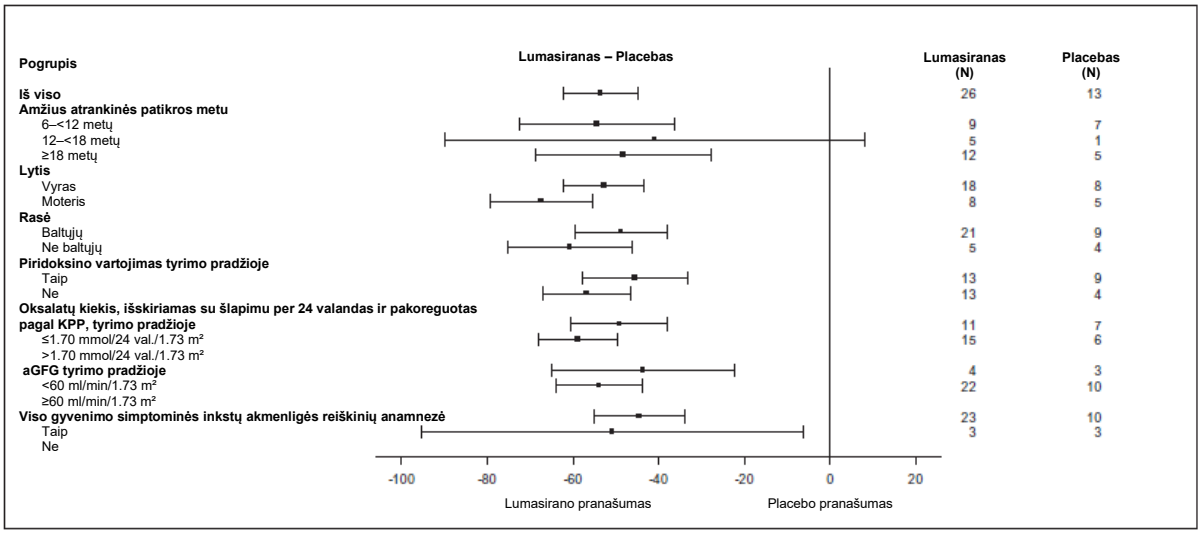
\# p reikšmė pagrįsta *Cochran-Mantel-Haenszel* tyrimu, stratifikuotu pagal oksalatų kiekį, išskiriamą su šlapimu per 24 valandas, pakoreguotą pagal KPP (≤ 1,70 ir > 1,70 mmol/24 val./1,73 m²).

Þ Analizuoti 23 lumasiraną ir 10 placebą vartoję pacientai, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyti rodikliai, galintys sumažėti.

PH1 sergantiems pacientams, kuriems buvo skirtas lumasiranas, oksalatų kiekio, išskiriamo su šlapimu per 24 valandas ir pakoreguoto pagal KPP, sumažėjimas nuo tyrimo pradžios, palyginti su placebu,

buvo panašus visuose iš anksto apibrėžtuose pogrupiuose, įskaitant amžių, lytį, rasę, inkstų funkcijos sutrikimą, piridoksino (vitamino B_6) vartojimą tyrimo pradžioje ir simptominės inkstų akmenligės reiškinių anamnezę (2 pav.).

2 pav. ILLUMINATE-A: oksalatų kiekio, išskiriamo su šlapimu per 24 valandas, pakoreguoto pagal KPP, procentinis pokytis nuo tyrimo pradžios



Dvigubai koduoto tyrimo laikotarpiu nustatytas sumažėjęs išskiriamų oksalatų kiekis, tęsiant gydymą lumasiranu, išliko ir iki 60 mėnesių trukusio tęstinio tyrimo laikotarpiu. 6 mėnesių trukmės dvigubai koduoto tyrimo laikotarpiu ir tęstinio tyrimo laikotarpiu, kuris iš viso truko iki 60 mėnesių, buvo vertinami aGFG, inkstų akmenligės reiškiniai (nurodyti kaip reiškinių skaičius asmeniui per metus) ir medulinė nefrokalcinozė.

Pacientams, kuriems buvo skiriama lumasirano, aGFG išliko stabilus. Vidutinis metinis pokytis nuo tyrimo pradžios gydant lumasiranu iki 60 mėnesių laikotarpiu buvo -0,63 ml/min./1,73 m^2 per metus.

Inkstų akmenligės reiškinių dažnis asmeniui per metus, nustatytas pacientams, kuriems ILLUMINATE-A tyrimo metu atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta vartoti lumasirano arba placebo, pateiktas 4 lentelėje.

4 lentelė. Inkstų akmenligės reiškinių dažnis asmeniui per metus, nustatytas lumasirano ir placebo grupėje

Laikotarpis	Lumasiranas Dažnis (95% PI)	Placebas Dažnis (95% PI)
12 mėnesių iki sutikimo dalyvauti tyrime	3,19 (2,57; 3,96)	0,54 (0,26; 1,13)
6 mėnesių dvigubai koduoto tyrimo laikotarpis	1,09 (0,63; 1,88)	0,66 (0,25; 1,76)

Tęstinio atvirojo gydymo lumasiranu laikotarpiu, trukusiu iki 60 mėnesių, inkstų akmenligės reiškinių dažnis buvo 0,49 asmeniui per metus, 53,8 % pacientų inkstų akmenligės reiškinių nebuvo.

Inkstų ultragarso tyrimu nustatytos medulinės nefrokalcinozės duomenys, gauti nuo 6-to mėnesio, palyginti su pradiniu vertinimu, pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. ILLUMINATE-A: pacientai, kurie 6 mėnesių trukmės dvigubai koduoto, placebu kontroliuojamo tyrimo laikotarpiusirgo meduline nefrokalcinoze, palyginti su pradiniu vertinimu*

Laiko momentas	Gydymas (n)	Pagerėjimas	Be pokyčių	Pablogėjimas
6-as mėnuo	Lumasiranas (n=22)	3	19	0
	Placebas (n=12)	0	11	1

* Buvo vertinami pacientai, kuriems iš pradžių ir reikiamu laiko momentu vėliau atliktas inkstų ultragarso tyrimas.

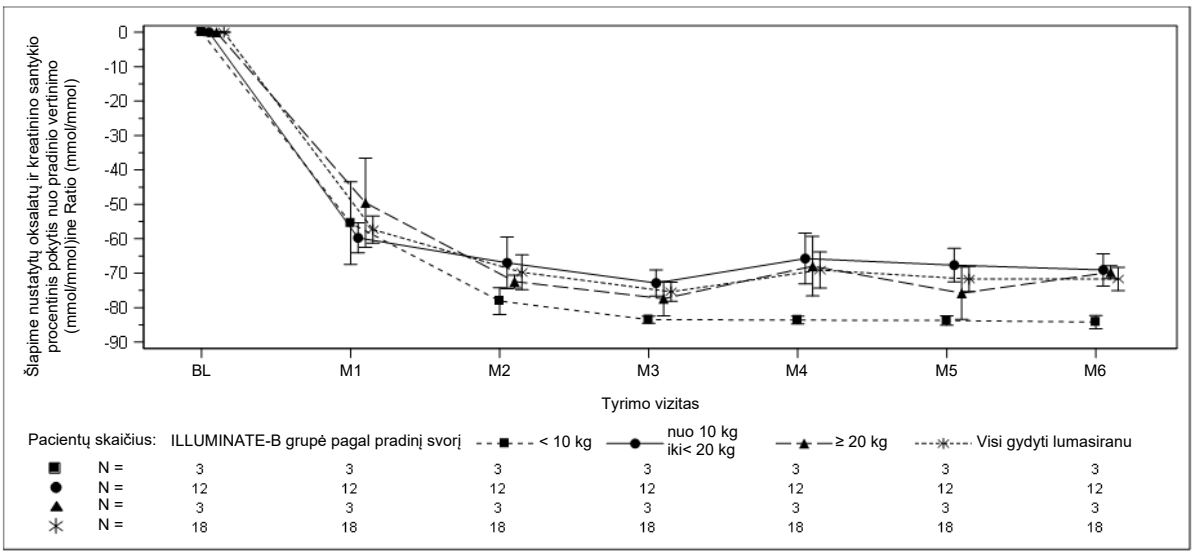
Medulinė nefrokalcinozė buvo vertinama tik daliai tyrimo populiacijos (buvo vertinami 17 iš 26 lumasirano /lumasirano grupės pacientų ir 6 iš 13 placebo / lumasirano grupės pacientų pradinio vertinimo metu ir 54 mėnesių tęstinio tyrimo laikotarpio pabaigoje). Šiai subpopuliacijai nustatyta bendra būklės gerėjimo bėgant laikui tendencija.

ILLUMINATE-B

Iš viso į tęstinį vienos grupės tyrimą keliuose centruose buvo įtraukta ir gydyta lumasiranu 18 pacientų, sergančių PH1 (ILLUMINATE-B). Tyrime dalyvavo jaunesni nei 6 metų pacientai: 12 mėnesių arba vyresnių pacientų aGFR turėjo būti > 45 ml/min./1,73 m², o jaunesnių nei 12 mėnesių pacientų kreatinino koncentracija serume turėjo būti normali. Atlikus 6 mėnesių pirminę analizę nustatyta, kad gaudami pirmąją dozę, 3 pacientai svėrė mažiau nei 10 kg, 12 pacientų – nuo 10 iki mažiau kaip 20 kg, o 3 pacientai svėrė 20 kg arba daugiau. Skiriant pirmąją dozę, pacientų amžiaus mediana buvo 51,4 mėnesio (nuo 4,0 iki 74,0 mėnesio); 55,6% pacientų buvo moteriškos lyties, 88,9% – baltaodžiai. Šlapime nustatytų oksalatų ir kreatinino santykio mediana tyrimo pradžioje buvo 0,47 mmol/mmol.

Per 6 mėnesius lumasiranu gydytiems pacientams šlapime nustatytų oksalatų ir kreatinino santykis sumažėjo 72,0 % (95 % PI: 66,4; 77,5) nuo tyrimo pradžios (apskaičiavus vidurkį nuo 3 iki 6 mėnesio), taigi buvo pasiekta svarbiausia (pirminė) vertinamoji baigtis. Lumasiranas buvo susijęs su greitu ir nuolatiniu šlapime nustatomų oksalatų ir kreatinino santykio mažėjimu (3 pav.), kuris buvo panašus visose grupėse pagal kūno masę. Oksalatų išsiskyrimo su šlapimu procentinis sumažėjimas išliko tęsiant gydymą lumasiranu iki 12-o mėnesio ir atitiko ILLUMINATE-A duomenis.

3 pav. ILLUMINATE-B: šlapime nustatytų oksalatų ir kreatinino santykio procentinis pokytis nuo tyrimo pradžios pagal mėnesius



6-ą mėnesį devyniems iš 18 pacientų buvo pasiektas beveik normalus oksalatų ir kreatinino santykis šlapime (≤ 1,5 × VNR), įskaitant 1 pacientą, kuriam šis rodiklis tapo visiškai normalus (≤ VNR). 12-ą mėnesį dešimt iš 18 pacientų buvo pasiektas beveik normalus oksalatų ir kreatinino santykis šlapime (≤ 1,5 × VNR), įskaitant 2 pacientus, kuriems šis rodiklis tapo visiškai normalus (≤ VNR).

Be to, nuo tyrimo pradžios iki 6 mėnesio (skaičiuojant vidurkį nuo 3-o iki 6-o mėnesio) oksalatų koncentracija plazmoje sumažėjo vidutiniškai 31,7 % (95 % PI: 23,9; 39,5). Atliekant pirminę analizę nustatytas sumažėjusi plazmos oksalatų koncentracija išliko ir tęsiant gydymą lumasiranu. Tęsiant dozavimą, visų pacientų aGFR išliko stabilus.

12 mėnesių laikotarpiu iki sutikimo dalyvauti tyrime ir 6 mėnesių laikotarpiu, kai buvo atliekama pirminė analizė, inkstų akmenligės reiškinių dažnis pacientui per metus buvo atitinkamai 0,24 (95 % PI: 0,09, 0,63) ir 0,24 (95 % PI: 0,06, 0,96). Reiškinių dažnis nuo 6 iki 12 mėnesio buvo 0,12 (95 % PI: 0,02, 0,84).

Inkstų ultragarso tyrimu nustatytos medulinės nefrokalcinozės duomenys, gauti 6-ą ir 12-ą mėnesiais, palyginti su pradiniu vertinimu, pateikti 6 lentelėje.

6 lentelė. ILLUMINATE-B: pacientai, kurie 6-ą ir 12-ą mėnesiais sirgo meduline nefrokalcinoze, palyginti su pradiniu vertinimu*

Laiko momentas	Pagerėjimas	Be pokyčių	Pablogėjimas
6-as mėnuo (n=18)	8	10	0
12-as mėnuo (n=17)	11	6	0

* Buvo vertinami pacientai, kuriems iš pradžių ir reikiamu laiko momentu vėliau atliktas inkstų ultragarso tyrimas.

ILLUMINATE-C

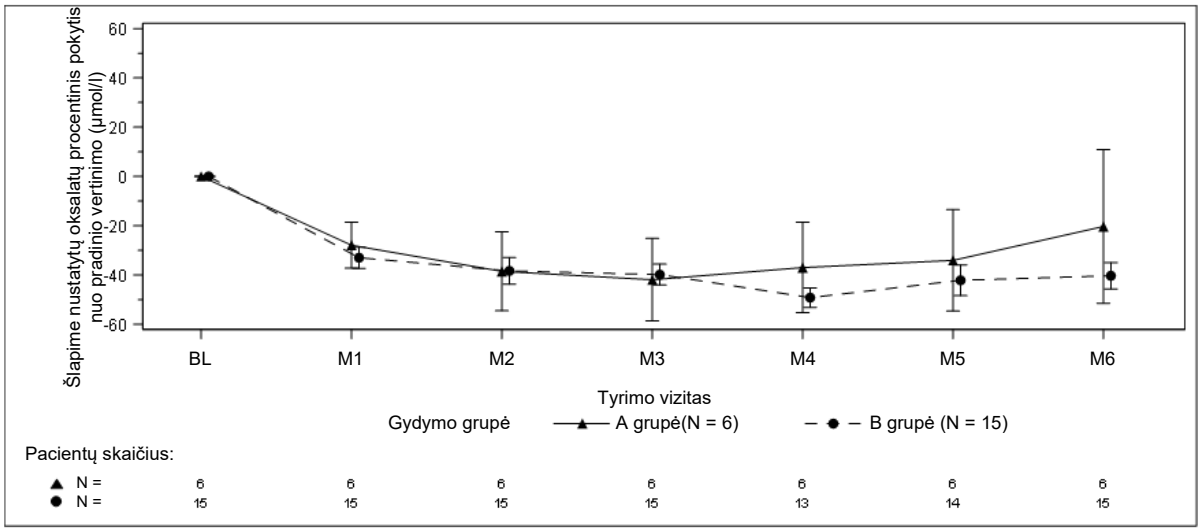
Į tebevykstantį, daugiacentrį, vienos grupės tyrimą, skirtą pacientams, sergantiems PH1 ir progresavusia inkstų liga (12 mėnesių ir vyresnių pacientų aGFR ≤ 45 ml/min./1,73 m^2, jaunesnių nei 12 mėnesių pacientų – padidėjęs kreatinino kiekis serume) iš viso yra įtrauktas ir gydomas lumasiranu 21 pacientas, įskaitant pacientus, kuriems atliekama hemodializė. Tyrime ILLUMINATE-C dalyvavo 2 grupės: A grupę sudarė 6 pacientai, kuriems įtraukimo į tyrimą metu nereikėjo dializės, o B grupę sudarė 15 pacientų, kuriems buvo stabiliai taikoma hemodializė. Pacientams buvo paskirtas rekomenduojamas lumasirano dozavimas pagal kūno svorį (žr. 4.2 skyrių).

Vartojant pirmąją dozę, pacientų amžiaus mediana buvo 8,9 metų (nuo 0 iki 59 metų), 57,1 % buvo vyrai ir 76,2 % – baltųjų rasės. A grupės pacientų oksalatų koncentracijos plazmoje mediana buvo 57,94 µmol/l. B grupės pacientų oksalatų koncentracijos plazmoje mediana buvo 103,65 µmol/l.

Tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo A grupės (N=6) procentinis oksalatų koncentracijos plazmoje pokytis nuo pradinio vertinimo iki 6-o mėnesio (vidutiniškai nuo 3-o mėnesio iki 6-o mėnesio) ir B grupės (N=15) procentinis oksalatų koncentracijos, nustatytos prieš atliekant dializę, pokytis nuo pradinio vertinimo iki 6-o mėnesio (vidutiniškai nuo 3-o iki 6-o mėnesio).

Vertinant 6 mėnesių laikotarpį, kai buvo atliekama pirminė analizė, jau 1-ą mėnesį sumažėjo abiejų grupių pacientų oksalatų koncentracija plazmoje. A grupėje procentinio oksalatų koncentracijos plazmoje pokyčio nuo pradinio vertinimo iki 6-o mėnesio (vidutiniškai nuo 3-o iki 6-o mėnesio) MK vidurkių skirtumas buvo -33,3 % (95 % PI: -81,82; 15,16), o B grupėje MK vidurkių skirtumas buvo -42,4 % (95 % PI: -50,71; -34,15).

4 pav. ILLUMINATE-C: plazmos oksalatų (µmol/l) procentinis pokytis nuo pradinio vertinimo iki kiekvieno apsilankymo pirminės analizės laikotarpiu



Rezultatai pateikiami kaip procentinio pokyčio vidurkis (± SVP) nuo pradinio vertinimo.
Santrumpos: BL = bazinė linija; M = mėnuo; SVP = standartinė vidurkių paklaida.
A grupės pradinis vertinimas apibrėžiamas kaip visų plazmos oksalatų mėginių, paimtų prieš vartojant pirmąją lumasirano dozę, vidurkis; B grupės pradinis vertinimas apibrėžiamas kaip paskutiniai keturi plazmos oksalatų mėginiai, paimti prieš dializes ir prieš vartojant pirmąją lumasirano dozę. B grupės mėginiai buvo imami tik prieš dializę.

Atliekant pradinį vertinimą, A grupės vidutinis (SN) aGFR buvo 19,85 (9,6) ml/min./1,73 m^2, o 6-ą mėnesį – 16,43 (9,8) ml/min./1,73 m^2.

A grupėje inkstų akmenligės reiškinių dažnis pacientui per metus, nustatytas 12 mėnesių laikotarpiu iki sutikimo dalyvauti tyrime ir 6 mėnesių pirminės analizės laikotarpiu, atitinkamai buvo 3,20 (95 % PI: 1,96; 5,22) ir 1,48 (95 % PI: 0,55; 3,92).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Oxlumo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių gydant hiperoksaluriją duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Po oda leidžiamas lumasiranas greitai absorbuojamas, laiko mediana (intervalas) (t_{max}), kai pasiekiama didžiausia koncentracija kraujo plazmoje yra 4,0 (nuo 0,5 iki 12,0) valandos. PH1 sergantiems ≥ 20 kg sveriantiems vaikams ir suaugusiesiems didžiausia lumasirano koncentracija plazmoje (C_{max}) ir plotas po koncentracijos kreive nuo nulinio laiko iki paskutinės išmatuojamos koncentracijos ($AUC_{0–last}$), pavartojus rekomenduojamą 3 mg/kg lumasirano dozę, buvo atitinkamai 529 (205–1130) ng/ml ir 7400 (2890–10 700) ng·val./ml. Mažiau nei 20 kg sveriantiems vaikams lumasirano C_{max} ir $AUC_{0–last}$, pavartojus rekomenduojamą 6 mg/kg lumasirano dozę, buvo 912 (523–1760) ir 7960 (5920–13 300). Lumasirano koncentracija buvo išmatuojama iki 24–48 valandų po dozės suleidimo.

Pasiskirstymas

Sveikų suaugusiųjų plazmos mėginiuose, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, lumasirano jungimasis su baltymais yra vidutinis arba didelis (77–85 %). Suaugusių pacientų, sergančių PH1, populiacijoje nustatyta, kad lumasirano tariamasis centrinis pasiskirstymo tūris ($V_{d/F}$) yra 4,9 l. Suleidus po oda, lumasiranas pirmiausia pasiskirsto kepenyse.

Biotransformacija

Lumasiraną metabolizuoja endonukleazės ir egzonukleazės iki trumpesnių oligonukleotidų. *In vitro* tyrimai rodo, kad CYP450 fermentai lumasirano nemetabolizuoja.

Eliminacija

Jungtiniai duomenys, gauti sveikiems suaugusiesiems ir PH1 sergantiems pacientams, kurių amžius > 6 metai, rodo, kad lumasiranas pirmiausia pašalinamas iš plazmos per kepenis, tik 7–26 % suvartotos dozės išsiskiria su šlapimu lumasirano pavidalu. Vidutinis (%CV) galutinis lumasirano pusinės eliminacijos laikas plazmoje yra 5,2 (47,0 %) valandos. Apskaičiuotas populiacijos tipinio 70 kg suaugusiojo tariamasis plazmos klirensas buvo 26,5 l/val. Vaikų ir suaugusių pacientų, sergančių PH1, vidutinis inkstų lumasirano klirensas buvo mažas ir svyravo nuo 2,0 iki 3,4 l/val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Suleidus vienkartines poodines dozes (nuo 0,3 iki 6 mg/kg) ir kartotines dozes (po 1 ir 3 mg/kg kartą per mėnesį arba 3 mg/kg kas ketvirtį), nustatyta tiesinė ir šiek tiek netiesinė, nuo laiko nepriklausoma lumasirano farmakokinetika plazmoje. Suleidus kartotines dozes kartą per mėnesį arba kas ketvirtį, lumasirano kaupimosi plazmoje nenustatyta.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Lumasirano koncentracija plazmoje nerodo lumasirano farmakodinaminio veikimo apimties ar trukmės. Greitas ir tikslingas lumasirano pasisavinimas kepenyse lemia greitą koncentracijos sumažėjimą plazmoje. Kepenyse lumasirano pusinės eliminacijos laikas yra ilgas ir palaiko farmakodinaminį poveikį, taikant dozavimą kas mėnesį arba kas ketvirtį.

Sąveikos

In vitro tyrimai rodo, kad lumasiranas nėra citochromo P450 (CYP) fermentų substratas ar inhibitorius. Nesitikima, kad lumasiranas slopintų arba sužadintų CYP fermentus arba moduliuotų vaistų nešiklių veikimą.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Tyrimų su 65 metų ir vyresniais pacientais neatlikta. Amžius nebuvo reikšminga lumasirano farmakokinetikos kovariantė.

Lytis ir rasė

Klinikinių tyrimų metu lumasirano ekspozicijos plazmoje arba farmakodinamikos skirtumų tarp skirtingų lyčių ar rasių nenustatyta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta (žr. 4.2 skyrių). Riboti farmakokinetikos duomenys rodo, kad pacientų, kuriems nežymiai ir laikinai padidėjęs bilirubino kiekis (bendras bilirubinas > 1,0–1,5 × VNR), lumasirano ekspozicija plazmoje ir farmakodinamika buvo panašios kaip ir pacientų, kurių kepenų funkcija normali. Publikuotos literatūros duomenimis pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kepenyse esančių asialoglikobaltymų receptorių, t. y. už lumasirano įsisavinimą atsakingų receptorių, ekspresija yra mažesnė . Ikiklinikiniai duomenys rodo, kad tai gali neturėti įtakos įsisavinimui kepenyse arba farmakodinamikai vartojant gydomąsias dozes. Šių duomenų klinikinė svarba yra nežinoma.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kuriems diagnozuotas lengvas (aGFG nuo 60 iki < 90 ml/min./1,73 m²) inkstų funkcijos sutrikimas, lumasirano ekspozicija plazmoje buvo panaši į pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali (aGFG≥ 90 ml/min./1,73 m²). Remiantis ribotais duomenimis, pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG nuo 30 iki < 60 ml/min./1,73 m²), C_{max} buvo panaši į pacientų, kurių inkstų funkcija normali; AUC buvo 25 % didesnė. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG nuo 15 iki < 30 ml/min./1,73 m²), GSIL (aGFG < 15 ml/min./1,73 m²) arba kurie yra dializuojami (žr. 4.2 skyrių) tos pačios kūno masės kategorijos pacientai, buvo nustatyta laikinai 1,8–3,6 kartus padidėjusi C_{max} ir 1,6–3,1 karto padidėjęs AUC_{0-last} (žr. 5.2 skyrių). Šie padidėjimai yra laikini ir koncentracija plazmoje per 24–48 val. sumažėja iki žemesnės už nustatomą, panašiai kaip ir pacientams, kurių inkstų funkcija nesutrikusi (žr. 5.2 skyrių „Farmakokinetikos ir farmakodinamikos santykis (-iai)“). Farmakodinamika pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (aGFG < 90 ml/min./1,73 m^2), įskaitant GSIL (aGFG < 15 ml/min./1,73 m^2) arba kuriems atliekama dializė, buvo panaši į pacientų, kurių inkstų funkcija normali (aGFG ≥ 90 ml/min./1,73 m^2) (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Duomenų apie jaunesnius nei 1 metų vaikus nepakanka. < 20 kg sveriantiems vaikams lumasirano C_{max} buvo du kartus didesnė dėl nominaliai didesnės 6 mg/kg dozės ir didesnio absorbcijos greičio. Vaikų (nuo 4 mėnesių iki 17 metų) lumasirano farmakodinamika buvo panaši į suaugusiųjų, nepaisant, kad < 20 kg sveriantiems vaikams koncentracija plazmoje laikinai būna didesnė dėl greito ir vyraujančio lumasirano pasiskirstymo kepenyse.

Kūno masė

< 20 kg sveriantiems vaikams taikant rekomenduojamus dozavimo režimus, buvo gauta 2 kartus didesnė C_{max}, o AUC buvo panaši, kaip ir ištirtiems kitokios kūno masės žmonėms (6,2–110 kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo ir kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkėms buvo nustatyti mikroskopiniai pakitimai kepenyse (pvz., hepatoceliulinė vakuolizacija, mitozė ir kariomegalija), sumažėjęs fibrinogeno kiekis plazmoje ir kiti laboratoriniai pakitimai, tačiau šių pokyčių nenustatyta beždžionėms. Akivaizdaus specifinio poveikio graužikams priežastis nežinoma ir jo svarba žmonėms neaiški.

Lumasiranas nesukėlė nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui bei prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi. Žiurkių ir triušių embrionų-vaisiaus vystymosi tyrimais buvo nustatyta skeleto apsigimimų, bet toks poveikis buvo pastebėtas tik tada, kai didelė ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma daug kartų viršijančia terapinę žmogui.
Nepastebėto nepageidaujamo poveikio ribos (NNPR) buvo maždaug 20–70 kartų didesnės (remiantis mėnesio ekspozicija).

Dozės intervalo nustatymo toksinio poveikio tyrimas su naujagimėmis žiurkėmis neparodė, kad besivystančios žiurkės būtų jautresnės lumasirano toksiniam ar farmakologiniam poveikiui, esant 2 kartais didesnei ekspozicijai nei terapinė ekspozicija žmonėms (remiantis mėnesio ekspozicija).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio hidroksidas (pH koregavimui)
Fosfato rūgštis (pH koregavimui)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Atidarius flakoną, vaistinis preparatas turi būti suvartotas iš karto.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Stiklinis flakonas su fluoropolimeru dengtu guminiu kamščiu ir aliuminio dangteliu su nuplėšiama viršutine dalimi. Kiekviename flakone yra 0,5 ml injekcinio tirpalo.

Pakuotėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Šis vaistinis preparatas yra paruoštas vartoti ir skirtas vartoti tik vieną kartą.

Tik leisti po oda.

- Prieš leisdami, pasiimkite reikmenis, kurių nėra pakuotėje ir kurie reikalingi leidžiant vaistą, įskaitant sterilų švirkštą (0,3 ml, 1 ml arba 3 ml), 18 dydžio (G) adatą ir 25–31 G adatą.
- Reikiamas Oxlumo tūris apskaičiuojamas pagal rekomenduojamą dozę pagal kūno masę (žr. 4.2 skyrių).
- Oxlumo iš flakono ištraukti turi būti naudojama 18 dydžio adata. Flakonas turi būti laikomas vertikaliai arba pakreiptas nedideliu kampu, o plokščias adatos kraštas turi būti nukreiptas žemyn.
- Jeigu tūris mažesnis nei 0,3 ml, rekomenduojama naudoti sterilų 0,3 ml švirkštą.
- Vaistinį preparatą reikia leisti sterilia nuo 25 G iki 31 G, 13 mm arba 16 mm ilgio adata, skirta injekcijoms po oda.
- Pastaba. Šio vaistinio preparato negalima stumti į 25–31 G adatą.
- Švirkštai, adatos vaistui iš flakono išsiurbti ir injekcinės adatos turi būti naudojamos tik vieną kartą.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. lapkričio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injekcinis tirpalas
lumasiranas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename ml injekcinio tirpalo yra lumasirano natrio druskos, atitinkančios 189 mg lumasirano.

Kiekvieno flakono 0,5 ml yra 94,5 mg lumasirano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
Natrio hidroksidas
Fosforo rūgštis
Injekcinis vanduo
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
94,5 mg/0,5 ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1496/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Oxlumo

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injekcinis tirpalas
lumasiranas

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti po oda.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

94,5 mg/0,5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injekcinis tirpalas
lumasiranas

▼Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireikš koks nors šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Oxlumo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Oxlumo
3. Kaip vartoti Oxlumo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Oxlumo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Oxlumo ir kam jis vartojamas

Kas yra Oxlumo

Oxlumo sudėtyje yra veikliosios medžiagos lumasirano.

Kam Oxlumo vartojamas

Oxlumo yra vartojamas suaugusiųjų ir bet kokio amžiaus vaikų pirminės 1 tipo hiperoksalurijos (PH1) gydymui.

Kas yra PH1

PH1 yra reta liga, dėl kurios kepenys gamina per daug medžiagų, vadinamų oksalatais. Jūsų inkstai šalina oksalatus iš organizmo, taigi jie pasišalina su šlapimu. PH1 sergantiems žmonėms oksalatų perteklius gali kauptis inkstuose ir sukelti inkstų akmenligę, todėl inkstai gali nustoti funkcionuoti taip gerai, kaip turėtų. Be to, oksalatų kaupimasis gali pažeisti kitas organizmo dalis, pvz., akis, širdį, odą ir kaulus. Tai vadinama oksaloze.

Kaip veikia Oxlumo

Veiklioji Oxlumo medžiaga lumasiranas sumažina kepenų gaminamo fermento glikolatoksidazės kiekį. Glikolatoksidazė yra vienas iš fermentų, dalyvaujančių oksalatų gamyboje. Sumažinus fermento kiekį, kepenys gamina mažiau oksalatų ir dėl to sumažėja oksalatų kiekis šlapime bei kraujyje. Tai gali padėti sumažinti ligos poveikį.

2. Kas žinotina prieš vartojant Oxlumo

Oxlumo vartoti draudžiama

- jeigu yra sunki alergija lumasiranui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Jeigu Jums yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, Jūsų gydytojas gali stebėti, ar nėra metabolinės acidozės (rūgšties kaupimosi organizme) požymių.

Kiti vaistai ir Oxlumo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju. Gydytojas nuspręs, ar reikia vartoti Oxlumo, atsižvelgdamas į tikėtiną naudą Jūsų sveikatai bei riziką negimusiam kūdikiui.

Žindymas

Šis vaistas gali patekti į motinos pieną ir paveikti Jūsų kūdikį. Jeigu žindote kūdikį, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Gydytojas padės jums nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad šis vaistas paveiktų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Oxlumo sudėtyje yra natrio

Šio vaisto ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Oxlumo

Kokia Oxlumo dozė skiriama

Gydytojas spręs, kiek vaisto suleisti. Skiriama dozė priklausys nuo Jūsų kūno masės (svorio). Gydytojas koreguos dozę pagal jūsų kūno masės pokyčius.

Pirmąsias dozes (įsotinamąsias dozes) Jums leis kartą per mėnesį (iš viso 3 dozes). Suleidus paskutinę įsotinamąją dozę, po mėnesio pradėsite vartoti palaikomąsias dozes.

<u>Kūno masė, mažesnė nei 10 kg</u>

- Įsotinamosios dozės: 6 mg kiekvienam Jūsų masės kilogramui, vartojamos kartą per mėnesį (iš viso 3 dozės).
- Palaikomoji dozė: 3 mg kiekvienam Jūsų masės kilogramui, vartojama kartą per mėnesį, pradedant po vieno mėnesio po paskutinės įsotinamosios dozės.

Kūno masė nuo 10 kg iki mažiau kaip 20 kg
- Įsotinamosios dozės: 6 mg kiekvienam Jūsų masės kilogramui, vartojamos kartą per mėnesį (iš viso 3 dozės).
- Palaikomoji dozė: 6 mg kiekvienam Jūsų masės kilogramui, vartojama kartą per 3 mėnesius, pradedant po vieno mėnesio po paskutinės įsotinamosios dozės.

20 kg kūno masė arba didesnė
- Įsotinamosios dozės: 3 mg kiekvienam Jūsų masės kilogramui, vartojamos kartą per mėnesį (iš viso 3 dozės).
- Palaikomoji dozė: 3 mg kiekvienam Jūsų masės kilogramui, vartojama kartą per 3 mėnesius, pradedant po vieno mėnesio po paskutinės įsotinamosios dozės.

Kaip vartoti Oxlumo

Šį vaistą Jums suleis gydytojas arba slaugytojas.
- Jis leidžiamas po oda į pilvo sritį arba kai kuriais atvejais – į žastą ar šlaunį. Kiekviena paskesnė injekcija bus leidžiama į skirtingą vietą.
- Atsižvelgiant į dozę, gali tekti suleisti daugiau nei vieną injekciją po oda.
- Jūsų gydytojas ar slaugytojas neleis vaisto į randuotas, paraudusias, uždegimo požymių turinčias ar patinusias odos sritis.

Ką daryti pavartojus per didelę Oxlumo dozę?

Mažai tikėtinu atveju, jei gydytojas ar slaugytojas suleistų per didelę dozę (perdozuotų), jie stebės, ar nėra šalutinio poveikio.

Pamiršus pavartoti Oxlumo

Jei pamiršote pavartoti Oxlumo, kuo greičiau pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, kada vartoti kitą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant Oxlumo gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų:
- paraudimas, skausmas, niežėjimas, patinimas, diskomfortas, spalvos pokyčiai, gumbas, sukietėjimas, išbėrimas, kraujosruvos ar eksfoliacija (odos lupimasis) vaisto suleidimo vietoje (injekcijos vietos reakcija);
- pilvo skausmas arba diskomfortas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):
- tam tikra alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas) – su tokiais simptomais kaip išbėrimas, gerklės dirginimas ir vandeningos akys.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireikš koks nors šalutinis poveikis, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Tai apima bet kokį galimą šalutinį poveikį, nenurodytą šiame lapelyje. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Oxlumo

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šis vaistas skirtas vienkartiniam vartojimui. Atidarius flakoną, vaistą reikia iš karto suvartoti.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Flakoną laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Jūsų gydytojas arba slaugytojas išmes visus daugiau nebevartotinus vaistus. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kokia yra Oxlumo sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra lumasiranas.
- Kiekviename flakone yra lumasirano natrio druskos, atitinkančios 94,5 mg lumasirano.
- Pagalbinės medžiagos yra vanduo injekcijoms, natrio hidroksidas ir fosforo rūgštis (žr. 2 skyrių „Oxlumo sudėtyje yra natrio“).

Oxlumo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Šis vaistas yra skaidrus, bespalvis iki geltonos spalvos tirpalas injekcijai po oda.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas vienkartinio naudojimo flakonas, kuriame yra 0,5 ml tirpalo.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

Lietuva
Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.lithuania@medisonpharma.com

Česká republika
Medison Pharma s.r.o.
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.czechia@medisonpharma.com

Magyarország
Medison Pharma Hungary Kft
Tel: +31 20 369 7861
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: +31 20 369 7861
medinfo.estonia@medisonpharma.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Polska
Medison Pharma Sp. z o.o.
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.poland@medisonpharma.com

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

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

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

Slovenská republika
Medison Pharma s.r.o.
Tel: +31 20 369 7861
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: +31 20 369 7861
medinfo.latvia@medisonpharma.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

<----------->

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Vartojimo instrukcija

Tik leisti po oda.

- Pasiimkite reikmenis, kurių nėra pakuotėje ir kurie reikalingi leidžiant vaistą, įskaitant sterilų švirkštą (0,3 ml, 1 ml arba 3 ml), 18 dydžio (G) adatą ir 25–31 G adatą.
- Apskaičiuokite reikiamą Oxlumo tūrį pagal rekomenduojamą dozę pagal kūno masę. Jei dozė yra didesnė kaip 0,5 ml, reikės naudoti daugiau kaip vieną flakoną. Maksimalus leidžiamas vienos injekcijos tūris yra 1,5 ml. Jei reikia daugiau kaip 1,5 ml, gali prireikti leisti daugiau kaip vieną injekciją po oda.
- Norėdami ištraukti Oxlumo iš flakono, laikykite flakoną vertikaliai arba pakreipkite nedideliu kampu ir įsitikinkite, kad plokščias adatos kraštas nukreiptas žemyn.
- Nukreipkite adatą ir švirkštą tiesiai aukštyn ir pabaksnokite švirkštą, kad oro burbuliukai pakiltų į viršų. Kai burbuliukai bus viršuje, švelniai paspauskite stūmoklį, kad oras išeitų iš švirkšto. Patikrinkite, ar švirkšte yra tinkamas vaisto kiekis.
- Vaistą leiskite sterilia nuo 25 G iki 31 G, 13 mm arba 16 mm ilgio adata, skirta injekcijai po oda. Jeigu tūris mažesnis nei 0,3 ml, rekomenduojama naudoti sterilų 0,3 ml švirkštą.
- Pastaba. Nestumkite šio vaisto į 25–31 G adatą. Jei naudojate 0,3 ml (insulino) švirkštus, neišstumkite iš švirkšto burbuliuko.
- Vaistą galima leisti į pilvo, žasto arba šlaunų sritį. Stenkitės keisti leidimo vietą. Neleiskite vaisto į randinį audinį arba paraudusias, uždegimo paveiktas arba patinusias vietas.
- Pastaba. Leisdami vaistą po oda į pilvą, venkite 2,0 cm skersmens srities aplink bambą.
- Spiritu suvilgytu tamponu nuvalykite vietą, kur ketinate leisti vaistą, ir palaukite, kol vieta visiškai išdžius.
- Naudokite tinkamą injekcijos techniką. Neleiskite į veną ar raumenis.
- Įdurkite adatą stačiu kampu (90 laipsnių), kad vaistą suleistumėte tiesiai po oda. Pacientams, kurių poodinio audinio nedaug, adatą reikia durti 45 laipsnių kampu.
- Kol duriate per odą, stūmoklio nespauskite. Kai adata perduria odą, paleiskite į raukšlę suimtą odą ir lėtai bei tolygiai leiskite dozę. Suleidę vaisto, palaukite bent 5 sekundes, tada ištraukite adatą iš odos. Jei reikia, lengvai prispauskite marlę arba vatos gabalėlį injekcijos vietoje. Neuždėkite adatos dangtelio atgal.
- Pastaba. Įdūrę adatą, netraukite stūmoklio atgal, kad nepažeistumėte audinių, nesusidarytų hematomos ir kraujosruvų.
- Jei vienai Oxlumo dozei suleisti reikia daugiau nei vienos injekcijos, injekcijos vietos turi būti bent 2 cm atstumu viena nuo kitos.
- Flakoną naudokite tik vienam kartui. Suleidę dozę, nepanaudotą vaisto likutį flakone tvarkykite pagal vietinius reikalavimus.
- Švirkštus, adatas vaistui iš flakono ištraukti ir injekcines adatas naudokite tik vieną kartą. Panaudotus švirkštus ir adatas tvarkykite pagal vietinius reikalavimus.