

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje sodnú soľ lumasiranu zodpovedajúcu 189 mg lumasiranu.

Každá injekčná liekovka obsahuje 94,5 mg lumasiranu v 0,5 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný až žltý roztok (pH približne 7; osmolalita: 240 až 360 mOsm/kg).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Oxlumo je indikovaný na liečbu primárnej hyperoxalúrie typu 1 (PH1) vo všetkých vekových skupinách.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať a má byť vedená pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou hyperoxalúrie.

Dávkovanie

Oxlumo sa podáva subkutánnou injekciou. Odporúčaná dávka Oxluma pozostáva z úvodných dávok podávaných raz mesačne v celkovom počte 3 dávky, po ktorých nasledujú udržiavacie dávky, ktoré sa začnú podávať jeden mesiac po poslednej úvodnej dávke, ako je uvedené v tabuľke 1. Dávkovanie vychádza z telesnej hmotnosti.

Dávka (v mg) a objem (v ml) pre pacienta sa majú vypočítavať nasledovne:

Telesná hmotnosť pacienta (kg) × dávka (mg/kg) = celkové množstvo (mg) lieku, ktoré sa má podať.

Celkové množstvo (mg) vydelené koncentráciou (189 mg/ml) = celkový objem (ml) lieku, ktorý sa má podať injekčne.

Tabuľka 1: Dávkovací režim Oxluma na základe hmotnosti

Telesná hmotnosť	Úvodná dávka	Udržiavacia dávka (začne sa podávať jeden mesiac po poslednej úvodnej dávke)
menej ako 10 kg	6 mg/kg raz mesačne, spolu 3 dávky	3 mg/kg raz mesačne, začne sa podávať jeden mesiac po poslednej úvodnej dávke
od 10 kg do menej ako 20 kg	6 mg/kg raz mesačne, spolu 3 dávky	6 mg/kg každé 3 mesiace (štvrtročne), začne sa podávať jeden mesiac po poslednej úvodnej dávke
20 kg a viac	3 mg/kg raz mesačne, spolu 3 dávky	3 mg/kg každé 3 mesiace (štvrtročne), začne sa podávať jeden mesiac po poslednej úvodnej dávke

Pacienti na hemodialýze

Ak sa Oxlumo podáva v dňoch dialýzy, podajte ho po hemodialýze.

Vynechanie dávky

V prípade oneskorenia alebo vynechania dávky sa má liek podať čo najskôr. V predpísanom mesačnom alebo štvrtročnom dávkovaní sa má pokračovať od poslednej podanej dávky.

Osobitné skupiny pacientov*Starší pacienti*

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Oxlumo sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene. U pacientov s prechodným zvýšením celkového bilirubínu (celkový bilirubín $> 1,0$ až $1,5 \times \text{ULN}$) nie je potrebná úprava dávky. Pri liečbe pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene je potrebné postupovať opatrne (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR, estimated glomerular filtration rate $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vrátane ochorenia obličiek v terminálnom štádiu (ESRD, end-stage renal disease) alebo u pacientov na dialýze nie je potrebná žiadna úprava dávky. V prípade pacientov s ESRD a pacientov na dialýze sú k dispozícii len obmedzené údaje a týchto pacientov je potrebné liečiť opatrne (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

U pacientov do prvého roku života je k dispozícii len obmedzené množstvo údajov. Pri liečbe týchto pacientov je potrebné postupovať opatrne (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Len na subkutánne použitie.

Tento liek sa dodáva ako roztok pripravený na použitie v jednorazovej injekčnej liekovke.

- Požadovaný objem Oxluma sa má vypočítať na základe odporúčanej dávky stanovenej podľa telesnej hmotnosti, ako je uvedené v tabuľke 1.

- Ak je dávka väčšia ako 0,5 ml (94,5 mg), bude potrebná viac ako jedna injekčná liekovka.
- Maximálny prijateľný objem jednorazovej injekcie je 1,5 ml. Ak sú potrebné dávky väčšie ako 1,5 ml, majú sa podávať vo forme viacerých injekcií (celková dávka rovnomerne rozdelená na jednotlivé striekačky, pričom každá injekcia obsahuje približne rovnaký objem), aby sa minimalizoval nepríjemný pocit v mieste podania vyvolaný objemom podanej injekcie.
- Zabráňte tomu, aby sa liek dostal do špičky ihly skôr, ako bude ihla v subkutánnom priestore.
- Tento liek má byť podaný subkutánne injekciou do brucha, ramien alebo stehien.
- V prípade nasledujúcich injekcií alebo dávok sa odporúča striedanie miest podania.
- Tento liek sa nemá podávať do zjazveného tkaniva ani do oblastí, ktoré sú začervenané, zapálené alebo opuchnuté.

Oxlumo má podávať lekár. Pokyny týkajúce sa lieku pred jeho podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Závažná precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ťažké alebo terminálne poškodenie obličiek

Liečba lumasiranom zvyšuje hladiny glykolátu v plazme, čo môže zvýšiť riziko metabolickej acidózy alebo spôsobiť zhoršenie už existujúcej metabolickej acidózy u pacientov s ťažkým alebo terminálnym poškodením obličiek. Z tohto dôvodu majú byť títo pacienti sledovaní, či sa u nich nevyskytujú prejavy alebo príznaky metabolickej acidózy.

Stredná alebo závažná porucha funkcie pečene

U pacientov so strednou alebo závažnou poruchou funkcie pečene môže dôjsť ku zníženiu účinnosti. Preto sa má u týchto pacientov sledovať účinnosť (pozri časť 5.2),

Pomocná látka (obsah sodíka)

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne klinické liekové interakčné štúdie (pozri časť 5.2).

Súbežné použitie s pyridoxínom

Súbežné použitie pyridoxínu významne neovplyvnilo farmakodynamiku ani farmakokinetiku lumasiranu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití lumasiranu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). O užívaní tohto lieku počas gravidity sa má uvažovať s prihliadnutím na očakávaný zdravotný prínos pre ženu a prípadné riziká pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa lumasiran vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Oxlumom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve lumasiranu na fertilitu u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa nezistil žiadny vplyv na fertilitu samcov ani samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Oxlumo nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou bola reakcia v mieste podania injekcie (35 %).

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s lumasiranom získané z klinických štúdií a spontánneho nahlasovania sú uvedené nižšie v tabuľke. Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa preferovaných termínov (PTs, preferred terms) tried orgánových systémov (SOC, system organ class) databázy MedDRA a uvedené podľa frekvencie ich výskytu. Frekvencia nežiaducich reakcií je vyjadrená podľa nasledovných kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť ^a	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha ^b	Veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcia v mieste podania injekcie ^c	Veľmi časté

^a Nežiaduca reakcia hlásená počas používania po uvedení na trh

^b Zahŕňa bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, bolesť v dolnej časti brucha, nepríjemný pocit v bruchu a citlivosť brucha.

^c Zahŕňa reakciu v mieste podania injekcie, erytém v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, svrbenie v mieste podania injekcie, opuch v mieste podania injekcie, nepríjemný pocit v mieste podania injekcie, sfarbenie v mieste podania injekcie, hrču v mieste podania injekcie, stvrdnutie v mieste podania injekcie, vyrážku v mieste podania injekcie, podliatinu v mieste podania injekcie, hematóm v mieste podania injekcie a exfoliáciu kože v mieste podania injekcie.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

V placebom kontrolovaných a otvorených klinických štúdiách boli reakcie v mieste podania injekcie hlásené u 34 z 98 pacientov (34,7 %). Najčastejšie hlásené príznaky boli erytém, opuch, bolesť, hematóm, pruritus a zmena sfarbenia. Väčšina reakcií v mieste podania injekcie začala v deň podania, pričom < 2 % reakcií v mieste podania injekcie sa vyskytli 5 alebo viac dní po podaní. Reakcie v mieste podania injekcie boli všeobecne mierne, vymizli do dvoch dní a nespôsobili prerušenie ani ukončenie liečby.

Bolesť brucha

V placebom kontrolovanej štúdii bola bolesť brucha hlásená u 1 z 13 (7,7 %) pacientov liečených placebom a 4 z 26 (15,4 %) pacientov liečených lumasiranom. V placebom kontrolovaných a otvorených klinických štúdiách hlásilo 16 z 98 pacientov (16,3 %) bolesť brucha vrátane bolesti v hornej alebo dolnej časti brucha, nepríjemného pocitu v bruchu alebo citlivosti brucha. Väčšina udalostí boli mierne, prechodné a vymizli bez liečby. Žiadne neviedli k prerušeniu liečby.

Imunogenita

U pacientov s PH1 a zdravých dobrovoľníkov, ktorým sa podávalo Oxlumo v klinických štúdiách, bolo 7 zo 120 (5,8 %) jedincov pozitívne testovaných na protilátky proti liekom (ADA, anti-drug-antibodies). Titre ADA boli nízke a všeobecne prechodné bez vplyvu na účinnosť, bezpečnosť, farmakokinetický alebo farmakodynamický profil lieku.

Dlhodobá bezpečnosť

ILLUMINATE-A (opis klinického skúšania pozri nižšie)

Bezpečnostný profil v otvorenom predĺženom období (medián doby trvania liečby 55,0 mesiacov) bol v súlade so známym bezpečnostným profilom lumasiranu s placebom kontrolovaného dvojito zaslepeného obdobia štúdie.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil lumasiranu bol podobný u pediatrických pacientov (vo veku od 4 mesiacov do 17 rokov) a dospelých pacientov s PH1.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa odporúča sledovanie pacienta podľa lekárskej indikácie z hľadiska akýchkoľvek prejavov a príznakov nežiaducich reakcií a začatie vhodnej symptomatickej liečby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Rôzne liečivá ovplyvňujúce tráviaci trakt a metabolizmus, ATC kód: A16AX18.

Mechanizmus účinku

Lumasiran je dvojvláknová malá interferujúca ribonukleová kyselina (siRNA, small interfering ribonucleic acid), ktorá znižuje hladiny enzýmu glykolát oxidázy (GO) zacielením na mediátorovú ribonukleovú kyselinu (mRNA, gene messenger ribonucleic acid) génu oxidázy hydroxykyseliny 1 (*HAOI*) v hepatocytoch prostredníctvom RNA interferencie. Znížené hladiny enzýmu GO redukujú množstvo dostupného glyoxylátu, substrátu na produkciu oxalátu. To vedie k zníženiu hladín oxalátu v moči a plazme, čo je hlavnou príčinou prejavov choroby u pacientov s PH1. Pretože je sekvencia enzýmu GO v protismere expresie génu deficientného enzýmu alanín: glyoxylátaminotransferáza

(AGT), ktorý spôsobuje PH1, mechanizmus účinku lumasiranu je nezávislý od príčinnej mutácie génu *AGXT*.

Klinická účinnosť

Účinnosť lumasiranu sa skúmala v randomizovanej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u pacientov vo veku 6 rokov a starších s PH1 (ILLUMINATE-A), v jednoramennej klinickej štúdii u pacientov mladších ako 6 rokov s PH1 (ILLUMINATE-B) a v jednoramennej klinickej štúdii u pediatrických a dospelých pacientov s PH1 s pokročilým ochorením obličiek vrátane pacientov na hemodialýze (ILLUMINATE-C).

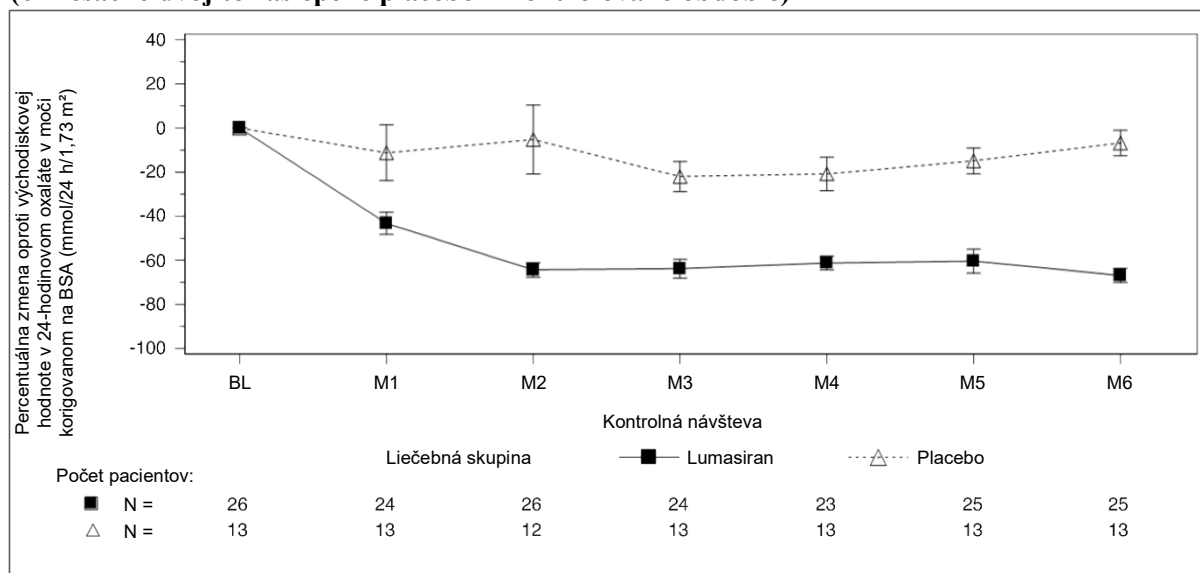
ILLUMINATE-A

Celkom 39 pacientov s PH1 bolo randomizovaných v pomere 2:1 a dostali subkutánne dávky lumasiranu alebo placebo počas 6-mesačného dvojito zaslepeného placebom kontrolovaného obdobia. Do štúdie boli zaradení pacienti vo veku 6 rokov a starší s odhadovanou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m² a dostali 3 úvodné dávky 3 mg/kg lumasiranu alebo placebo podávané jedenkrát mesačne, po ktorých nasledovali štvrt'ročné udržiavacie dávky 3 mg/kg lumasiranu alebo placebo (pozri časť 4.2). Po 6-mesačnom dvojito zaslepenom období liečby pacienti vrátane tých, ktorí boli pôvodne zaradení do skupiny s placebom, vstúpili do predĺženého obdobia s podávaním lumasiranu po dobu až 54 mesiacov. Celková expozícia lumasiranu bola 165,7 pacientorokov.

Počas 6-mesačného dvojito zaslepeného placebom kontrolovaného obdobia 26 pacientov dostalo lumasiran a 13 pacientov dostalo placebo. Stredný vek pacientov pri prvej dávke bol 14,9 roka (v rozsahu od 6,1 do 61,0 rokov), 66,7 % boli muži a 76,9 % boli belosi. Medián 24-hodinového vylučovania oxalátu močom korigovaný na plochu povrchu tela (BSA, body surface area) na začiatku bol 1,72 mmol/24 h/1,73 m², medián pomeru oxalátu a kreatinínu v spotovom moči na začiatku bol 0,21 mmol/mmol a stredná hladina oxalátu v plazme na začiatku bola 13,1 μ mol/l. Celkovo 33,3 % pacientov malo normálnu funkciu obličiek (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), 48,7 % malo miernu poruchu funkcie obličiek (eGFR 60 až < 90 ml/min/1,73 m²) a 18 % malo stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek (eGFR 30 až < 60 ml/min/1,73 m²). U pacientov zaradených do štúdie bola u 84,6 % zaznamenaná anamnéza symptomatických udalostí obličkových kameňov a u 53,8 % bola zaznamenaná anamnéza nefrokalcinózy na začiatku. Liečebné ramená boli na začiatku vyvážené s ohľadom na vek, hladinu oxalátu v moči a eGFR.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo percentuálne zníženie 24-hodinového vylučovania oxalátu v moči korigovaného na plochu povrchu tela v priemere od 3 do 6 mesiacov v porovnaní s východiskovými hodnotami. Lumasiran bol spájaný so štatisticky významným znížením o 65,4 % v 24-hodinovom oxaláte v moči korigovanom na plochu povrchu tela v porovnaní s 11,8 % v skupine s placebom, čo predstavuje rozdiel 53,5 % (95 % CI: 44,8, 62,3; $p < 0,0001$). V súlade s primárnym koncovým ukazovateľom bolo v 6. mesiaci pozorované zníženie pomeru oxalátu a kreatinínu v spotovom moči v ramene s lumasiranom o 60,5 %, v porovnaní s 8,5 % zvýšením v ramene s placebom. Ďalej, pacienti liečení lumasiranom mali rýchly a trvalý pokles 24-hodinového oxalátu v moči korigovaného na plochu povrchu tela, ako je znázornené na obrázku 1.

Obrázok 1: ILLUMINATE-A: percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote v 24-hodinovom oxaláte v moči korigovanom na plochu povrchu tela podľa mesiaca (6-mesačné dvojito zaslepené placebo kontrolované obdobie)



Skratky: BL (baseline) = východisková hodnota; BSA = plocha povrchu tela; M = mesiac; SEM (standard error of mean) = štandardná chyba priemeru.

Výsledky sú vykreslené ako priemer ($\pm$ SEM) percentuálnej zmeny oproti východiskovej hodnote.

V 6. mesiaci dosiahol vyšší podiel pacientov liečených lumasiranom normálne alebo takmer normálne hladiny 24-hodinového oxalátu v moči korigovaného na BSA ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) v porovnaní s pacientmi liečenými placebom, ako je uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: ILLUMINATE-A: výsledky sekundárneho koncového ukazovateľa počas 6-mesačného dvojito zaslepeného placebo kontrolovaného obdobia

Koncové ukazovatele	Lumasiran (N = 26)	Placebo (N = 13)	Liečebný rozdiel (95 % CI)	p-hodnota
Podiel pacientov s 24-hodinovými hladinami oxalátu v moči na úrovni alebo pod ULN [‡]	0,52 (0,31; 0,72) [§]	0 (0; 0,25) [§]	0,52 (0,23; 0,70) [¶]	0,001 [#]
Podiel pacientov s 24-hodinovými hladinami oxalátu v moči na úrovni alebo pod $1,5 \times \text{ULN}$ [‡]	0,84 (0,64; 0,95) [§]	0 (0; 0,25) [§]	0,84 (0,55; 0,94) [¶]	< 0,0001 [#]
Percentuálne zníženie oxalátu v plazme oproti východiskovej hodnote ^{*b}	39,8 (2,9) [†]	0,3 (4,3) [†]	39,5 (28,9; 50,1)	< 0,0001

Skratky: ULN (upper limit of normal) = horná hranica normálnych hodnôt; SEM = štandardná chyba priemeru

Výsledky sú založené na teste tandemovej hmotnostnej spektrometrie s kvapalinovou chromatografiou (LC-MS/MS, liquid chromatography tandem mass spectrometry).

* Odhad na základe priemeru strednej hodnoty percentuálneho zníženia v 3., 4., 5. a 6. mesiaci vypočítaného metódou najmenších štvorcov (LS, least square) za použitia zmiešaného modelu pre opakované merania.

† Stredná hodnota LS (SEM).

‡ ULN = 0,514 mmol/24 h/1,73 m² pre 24-hodinový oxalát v moči korigovaný na BSA.

§ 95 % interval spoľahlivosti na základe Clopper Pearsonovho presného intervalu spoľahlivosti.

¶ Vypočítané pomocou Newcombeovej metódy na základe Wilsonovho skóre.

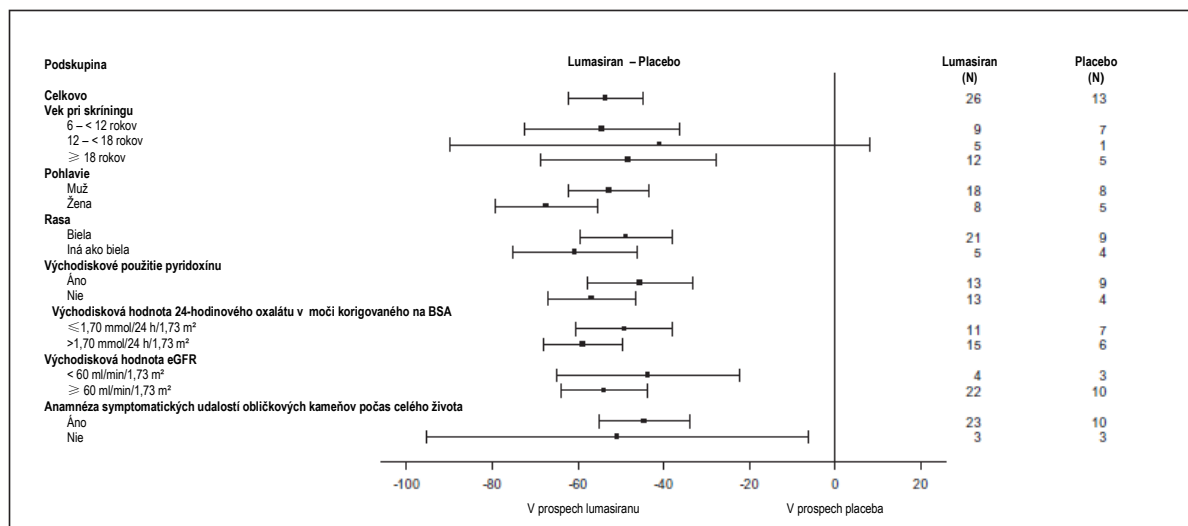
p-hodnota je založená na Cochran-Mantel-Haenszelovom teste stratifikovanom podľa východiskovej hodnoty 24-hodinového oxalátu v moči korigovaného na BSA ($\leq 1,70$ oproti $> 1,70$ mmol/24 h/1,73 m²).

^b Analyzované u 23 pacientov s lumasiranom a 10 pacientov s placebom, ktorí mali východiskové hladiny, ktoré umožňovali zníženie.

Zníženie 24-hodinového oxalátu v moči korigovaného na BSA oproti východiskovej hodnote u pacientov s PH1 užívajúcich lumasiran v porovnaní s placebom bolo podobné vo všetkých vopred určených podskupinách vrátane veku, pohlavia, rasy, poruchy funkcie obličiek, východiskového

použitia pyridoxínu (vitamín B₆) a anamnézy symptomatických udalostí obličkových kameňov (obrázok 2).

Obrázok 2: ILLUMINATE-A: percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote v 24-hodinovom oxaláte v moči korigovanom na BSA, analýza podskupín



Znížené hladiny oxalátu pozorované v dvojito zaslepenom období sa udržiavali pri pokračujúcej liečbe lumasiranom až 60 mesiacov počas predĺženého obdobia štúdie. Hodnota eGFR, udalosti súvisiace s obličkovými kameňmi (hlásené podľa udalostí na osobu za rok) a medulárna nefrokalcinóza sa hodnotili prostredníctvom 6-mesačných dvojito zaslepených a predĺžených období celkovo až 60 mesiacov.

Hodnota eGFR zostala stabilná u pacientov, ktorým bol podávaný lumasiran. Priemerná ročná miera zmeny oproti východiskovej hodnote počas liečby lumasiranom po dobu až 60 mesiacov bola -0,63 ml/min/1,73 m²/rok.

Miera udalostí súvisiacich s obličkovými kameňmi na osobu za rok hlásená u pacientov randomizovaných na podávanie lumasiranu a placebo v štúdiu ILLUMINATE-A je uvedená v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Miera udalostí súvisiacich s obličkovými kameňmi na osobu za rok hlásená v skupine s lumasiranom a s placebom

Časové obdobie	Lumasiran miera (95 % IS)	Placebo miera (95 % IS)
12 mesiacov pred súhlasom	3,19 (2,57; 3,96)	0,54 (0,26; 1,13)
6-mesačné dvojito zaslepené obdobie	1,09 (0,63; 1,88)	0,66 (0,25; 1,76)

Počas predĺženého otvoreného obdobia liečby lumasiranom po dobu až 60 mesiacov bola miera výskytu obličkových kameňov 0,49 na osobu za rok a 53,8 % pacientov nemalo žiadne obličkové kamene.

Výsledky medulárnej nefrokalcinózy vyhodnotenej ultrazvukom obličiek od 6. mesiaca v porovnaní s východiskovým bodom sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: ILLUMINATE-A: pacienti s medulárnou nefrokalcinózou po 6-mesačnom dvojito zaslepenom placebom kontrolovanom období v porovnaní s východiskovým bodom*

Časový bod	Liečba (n)	Zlepšenie	Žiadna zmena	Zhoršenie
6. mesiac	Lumasiran (n = 22)	3	19	0
	Placebo (n = 12)	0	11	1

* Hodnotili sa pacienti s ultrazvukom obličiek vo východiskovom bode a v príslušnom časovom bode.

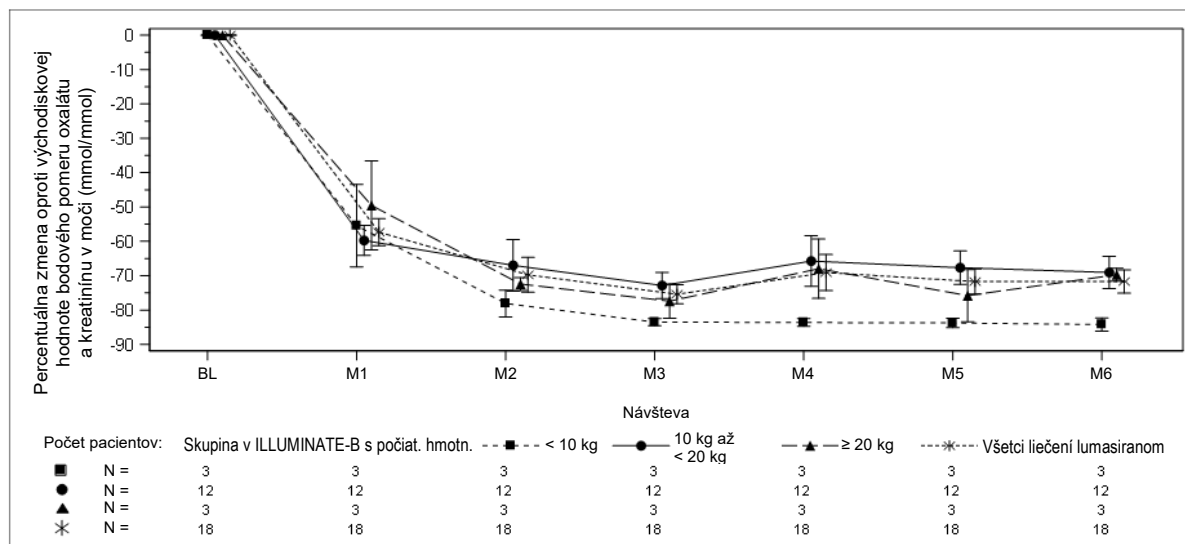
Vyhodnotenie medulárnej nefrokalcinózy sa vykonalo len u časti skúmanej populácie (17/26 pacientov s lumasiranom/lumasiranom a 6/13 pacientov s placebom/lumasiranom bolo vyhodnotených na začiatku aj na konci 54-mesačného obdobia predĺženia). V tejto subpopulácii bolo možné preukázať všeobecný trend zlepšovania v priebehu času.

ILLUMINATE-B

Celkovo 18 pacientov bolo zaradených a liečených lumasiranom v rámci prebiehajúcej multicentrickej jednoramennej štúdie pacientov s PH1 (ILLUMINATE-B). Do štúdie boli zaradení pacienti mladší ako 6 rokov s hodnotou eGFR > 45 ml/min/1,73 m² u pacientov vo veku 12 mesiacov a starších a s normálnym sérovým kreatinínom u pacientov mladších ako 12 mesiacov. Pri podaní prvej dávky v primárnej 6-mesačnej analýze boli 3 pacienti s hmotnosťou menšou ako 10 kg, 12 pacientov s hmotnosťou 10 kg až menej ako 20 kg a 3 pacienti s hmotnosťou 20 kg a viac. Stredný vek pacientov pri prvej dávke bol 51,4 mesiaca (v rozsahu od 4,0 do 74,0 mesiacov), 55,6 % bolo žien a 88,9 % bolo bielej rasy. Stredná hodnota bodového pomeru oxalátu a kreatinínu v moči na začiatku bola 0,47 mmol/mmol.

V 6. mesiaci dosiahli pacienti liečení lumasiranom zníženie o 72,0 % (95 % IS: 66,4; 77,5) v bodovom pomere oxalátu a kreatinínu v moči oproti východiskovej hodnote (priemer za 3. až 6. mesiac), čo je primárny koncový ukazovateľ. Lumasiran bol spojený s rýchlym a trvalým znížením bodového pomeru oxalátu a kreatinínu v moči (obrázok 3), čo bolo podobné vo všetkých hmotnostných skupinách. Percentuálne zníženie vylučovania oxalátu v moči sa pri pokračujúcej liečbe lumasiranom udržalo do 12. mesiaca a bolo v súlade s údajmi z ILLUMINATE-A.

Obrázok 3:ILLUMINATE-B: percentuálna zmena bodového pomeru oxalátu a kreatinínu v moči oproti východiskovej hodnote podľa mesiaca



V 6. mesiaci dosiahlo deväť z 18 pacientov takmer normalizáciu ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) vrátane 1 pacienta, ktorý dosiahol normalizáciu ($\leq \text{ULN}$), v bodovom pomere oxalátu a kreatinínu v moči. V 12. mesiaci

dosiahlo desať z 18 pacientov takmer normalizáciu ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) vrátane 2 pacientov, ktorí dosiahli normalizáciu ($\leq \text{ULN}$), v bodovom pomere oxalátu a kreatinínu v moči.

Okrem toho od začiatku do 6. mesiaca (priemer 3. až 6. mesiaca) bolo pozorované priemerné zníženie oxalátu v plazme o 31,7 % (95 % IS: 23,9; 39,5). Znížené hladiny oxalátu v plazme pozorované v období primárnej analýzy sa pri pokračujúcej liečbe lumasiranom udržali. Hodnota eGFR zostala stabilná u všetkých pacientov pri pokračujúcom podávaní lieku.

Miera udalostí súvisiacich s obličkovými kameňmi na osobu za rok hlásená v 12-mesačnom období pred poskytnutím súhlasu bola 0,24 (95 % IS: 0,09; 0,63) a počas 6-mesačného obdobia primárnej analýzy bola 0,24 (95 % IS: 0,06; 0,96). Miera udalostí od 6. mesiaca do 12. mesiaca bola 0,12 (95 % IS: 0,02; 0,84).

Výsledky medulárnej nefrokalcinózy vyhodnotenej ultrazvukom obličiek v 6. mesiaci a 12. mesiaci v porovnaní s východiskovým bodom sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6: ILLUMINATE-B: pacienti s medulárnou nefrokalcinózou v 6. mesiaci a 12. mesiaci v porovnaní s východiskovým bodom*

Časový bod	Zlepšenie (n)	Žiadna zmena	Zhoršenie
6. mesiac (n = 18)	8	10	0
12. mesiac (n = 17)	11	6	0

*Hodnotili sa pacienti s ultrazvukom obličiek vo východiskovom bode a v príslušnom časovom bode.

ILLUMINATE-C

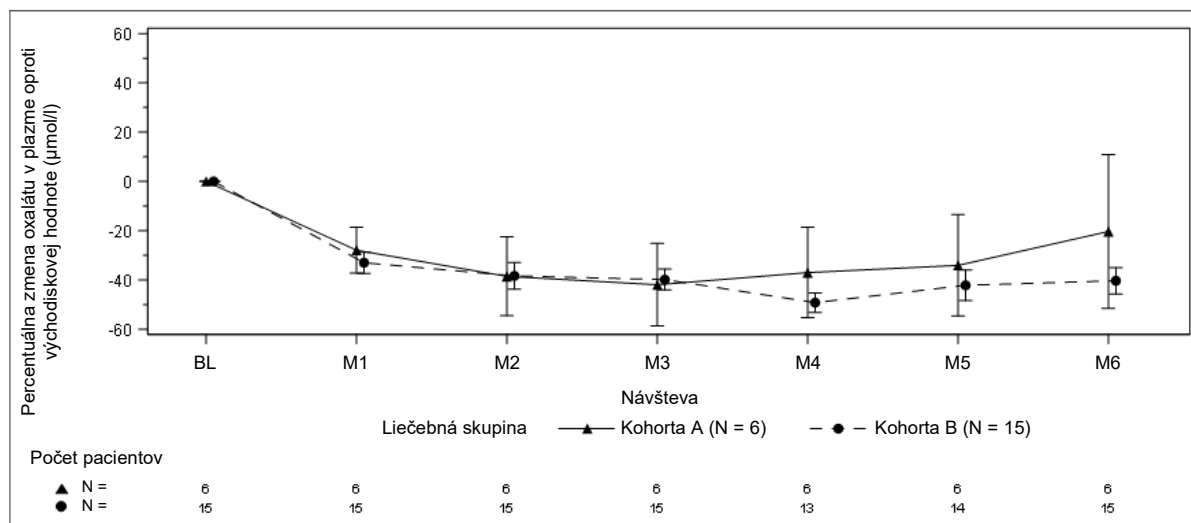
Celkovo bolo do prebiehajúcej multicentrickej jednoramennej štúdie zahrňajúcej pacientov s PH1 a pokročilým ochorením obličiek ($\text{eGFR} \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u pacientov vo veku 12 mesiacov a starších a zvýšená hladina kreatinínu v sére u pacientov mladších ako 12 mesiacov) zaradených a liečených lumasiranom 21 pacientov vrátane pacientov na hemodialýze. Štúdia ILLUMINATE-C zahŕňa 2 kohorty: kohorta A pozostáva zo 6 pacientov, ktorí nepotrebovali dialýzu v čase zaradenia do štúdie, a kohorta B pozostáva z 15 pacientov, ktorí boli na stabilnom režime hemodialýzy. Pacienti dostávali odporúčaný dávkový režim lumasiranu na základe telesnej hmotnosti (pozri časť 4.2).

Medián veku pacientov pri prvej dávke bol 8,9 roka (rozsah 0 až 59 rokov), 57,1 % boli muži a 76,2 % boli belosi. U pacientov v kohorte A bol medián hladiny oxalátu v plazme 57,94 $\mu\text{mol/l}$. U pacientov v kohorte B bol medián hladiny oxalátu v plazme 103,65 $\mu\text{mol/l}$.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bola percentuálna zmena hladiny oxalátu v plazme od východiskového bodu do 6. mesiaca (priemer od 3. mesiaca do 6. mesiaca) pre kohortu A (N = 6) a percentuálna zmena hladiny oxalátu v plazme pred dialýzou od východiskového bodu do 6. mesiaca (priemer od 3. mesiaca do 6. mesiaca) pre kohortu B (N = 15).

Počas 6-mesačného obdobia primárnej analýzy dosiahli pacienti v oboch kohortách zníženie hladiny oxalátu v plazme už v 1. mesiaci. Percentuálna zmena hladín oxalátu v plazme od východiskového bodu do 6. mesiaca (priemer od 3. mesiaca do 6. mesiaca) vypočítaná ako priemerný rozdiel metódou LS bola -33,3 % (95 % IS: -81,82; 15,16) pre kohortu A a -42,4 % (95 % IS: -50,71; -34,15) pre kohortu B.

Obrázok 4: ILLUMINATE-C: Percentuálna zmena hladiny oxalátu v plazme ($\mu\text{mol/l}$) od východiskového bodu pri každej návšteve počas obdobia primárnej analýzy



Výsledky sú znázornené ako priemer ($\pm$ SEM) percentuálnej zmeny oproti východiskovej hodnote.

Skratky: BL = východisková hodnota; M = mesiac; SEM = štandardná chyba priemeru.

Pre kohortu A je východisková hodnota definovaná ako priemer všetkých vzoriek oxalátu v plazme odobratých pred prvou dávkou lumasiranu. Pre kohortu B je východisková hodnota definovaná ako posledné štyri vzorky oxalátu v plazme pred dialýzou odobraté pred prvou dávkou lumasiranu. V kohorte B sú použité len vzorky pred dialýzou.

V kohorte A bola priemerná (SD) hodnota eGFR 19,85 (9,6) ml/min/1,73 m² vo východiskovom bode a 16,43 (9,8) ml/min/1,73m² v 6. mesiaci.

Miera udalostí súvisiacich s obličkovými kameňmi na osobu za rok hlásená 12 mesiacov pred poskytnutím súhlasu pre kohortu A bola 3,20 (95 % IS: 1,96; 5,22) a počas 6-mesačného obdobia primárnej analýzy bola 1,48 (95 % IS: 0,55; 3,92).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Oxlumom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe hyperoxalúrie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní sa lumasiran rýchlo absorbuje, pričom stredný čas (rozsah) na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie ($t_{\max}$) je 4,0 (0,5 až 12,0) hodiny. U detí a dospelých s PH1 ≥ 20 kg maximálna plazmatická koncentrácia lumasiranu ($C_{\max}$) a plocha pod krivkou koncentrácie od času nula po poslednú merateľnú koncentráciu po podaní dávky ($AUC_{0-\text{last}}$) po odporúčanej dávke lumasiranu 3 mg/kg boli 529 (205 až 1 130) ng/ml a 7 400 (2 890 až 10 700) ng h/ml v uvedenom poradí. U detí s hmotnosťou menej ako 20 kg hodnoty $C_{\max}$ a $AUC_{0-\text{last}}$ lumasiranu po odporúčanej dávke lumasiranu 6 mg/kg boli 912 (523 až 1760) a 7 960 (5 920 až 13 300). Koncentrácie lumasiranu boli merateľné do 24 až 48 hodín po podaní dávky.

Distribúcia

Vo vzorkách plazmy zdravých dospelých je väzba lumasiranu na bielkoviny mierna až vysoká (77 až 85 %) pri klinicky relevantných koncentráciách. U dospelého pacienta s PH1 je populačný odhad pre zdanlivý centrálny distribučný objem ($V_{d/F}$) lumasiranu 4,9 l. Lumasiran sa po subkutánnom podaní primárne distribuuje do pečene.

Biotransformácia

Lumasiran sa metabolizuje endo- a exonukleázami na oligonukleotidy kratších dĺžok. Štúdie *in vitro* naznačujú, že lumasiran nie je metabolizovaný enzýmami CYP450.

Eliminácia

Podľa súhrnných údajov od zdravých dospelých jedincov a pacientov s PH1 vo veku > 6 rokov sa lumasiran primárne eliminuje z plazmy absorpciou pečene, pričom iba 7 až 26 % podanej dávky sa vylučuje v moči ako lumasiran. Priemerný (% CV) terminálny plazmatický polčas lumasiranu je 5,2 (47,0 %) hodiny. Populačný odhad pre zdanlivý plazmatický klírens bol 26,5 l/h pre typického dospelého s hmotnosťou 70 kg. Priemerný renálny klírens lumasiranu bol malý a pohyboval sa v rozmedzí od 2,0 do 3,4 l/h u pediatrických a dospelých pacientov s PH1.

Linearita/nelinearita

Lumasiran vykazoval lineárnu až mierne nelineárnu časovo nezávislú farmakokinetiku v plazme po jednorazových subkutánných dávkach v rozmedzí od 0,3 do 6 mg/kg a viacnásobných dávkach 1 a 3 mg/kg raz mesačne alebo 3 mg/kg štvrťročne. Po opakovanom podávaní raz mesačne alebo štvrťročne nedošlo k hromadeniu lumasiranu v plazme.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Plazmatické koncentrácie lumasiranu neodrážajú rozsah či trvanie farmakodynamickej aktivity lumasiranu. Rýchla a cielečná absorpcia lumasiranu pečeňou vedie k rýchlemu poklesu plazmatických koncentrácií. V pečeni vykazuje lumasiran dlhý polčas, čo vedie k udržiavaniu farmakodynamického účinku počas mesačného alebo štvrťročného dávkovacieho intervalu.

Interakcie

Štúdie *in vitro* naznačujú, že lumasiran nie je substrátom ani inhibítorom enzýmov cytochrómu P450 (CYP). Neočakáva sa, že by lumasiran inhiboval alebo indukoval enzýmy CYP, alebo moduloval aktivitu transportérov liekov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Neuskutočnili sa žiadne štúdie u pacientov vo veku ≥ 65 rokov. Vek nebol významným kovariantom vo farmakokinetike lumasiranu.

Pohlavie a rasa

V klinických štúdiách nebol žiadny rozdiel v plazmatickej expozícii ani farmakodynamike lumasiranu na základe pohlavia alebo rasy.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2). Obmedzené farmakokinetické údaje u pacientov s miernym a prechodným zvýšením celkového bilirubínu (celkový bilirubín > 1,0 až $1,5 \times \text{ULN}$) preukázali porovnateľnú plazmatickú expozíciu lumasiranu a podobnú farmakodynamiku ako u pacientov s normálnou funkciou pečene. V dosiaľ publikovanej literatúre sa uvádza znížená expresia asialoglykoproteínových receptorov v pečeni, t. j. receptorov zodpovedných za príjem lumasiranu, u pacientov s poškodením pečene. Predklinické údaje naznačujú, že táto skutočnosť pravdepodobne neovplyvňuje jeho vychytávanie pečeňou alebo jeho farmakodynamiku pri terapeutických dávkach. Klinický význam týchto údajov nie je známy.

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s miernou poruchou funkcie obličiek (eGFR 60 až < 90 ml/min/1,73 m²) mali porovnateľnú plazmatickú expozíciu lumasiranu ako pacienti s normálnou funkciou obličiek (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). U pacientov so strednou poruchou funkcie obličiek (eGFR 30 až < 60 ml/min/1,73 m²) bola hodnota C_{max} podobná ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek; podľa obmedzených údajov bola hodnota AUC o 25 % vyššia. V prípade pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 15 až < 30 ml/min/1,73 m²), s ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) alebo pacientov na dialýze (pozri časť 4.2) v tej istej váhovej kategórii sa pozorovalo prechodné 1,8- až 3,6-násobné zvýšenie hodnoty C_{max} a 1,6- až 3,1-násobne vyššia AUC_{0-last} (pozri časť 5.2). Tieto zvýšenia boli prechodné, keďže plazmatické koncentrácie klesajú pod úroveň, ktorú je možné detegovať do 24 až 48 hodín, podobne ako u pacientov bez poruchy funkcie obličiek (pozri časť 5.2 Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah). Farmakodynamika u pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR < 90 ml/min/1,73 m²) vrátane ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) alebo u pacientov na dialýze bola podobná ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Pre deti mladšie ako 1 rok je k dispozícii len obmedzené množstvo údajov. U detí s hmotnosťou < 20 kg bola hodnota C_{max} lumasiranu 2-násobne vyššia v dôsledku nominálne vyššej dávky 6 mg/kg a rýchlejšej absorpcie. Farmakodynamika lumasiranu bola porovnateľná u pediatrických pacientov (vo veku od 4 mesiacov do 17 rokov) a u dospelých, a to napriek prechodne vyšším plazmatickým koncentráciám u detí s hmotnosťou < 20 kg v dôsledku rýchlej a prevažujúcej distribúcie lumasiranu v pečeni.

Telesná hmotnosť

Odporúčaný režim dávkovania spôsobil až 2-dvojnásobne vyššie hodnoty C_{max} u detí s hmotnosťou < 20 kg, ale hodnoty AUC boli podobné pre všetky študované hmotnosti (6,2 až 110 kg).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogenity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

U potkanov, ale nie u opíc, sa pozorovali mikroskopické zmeny v pečeni (napríklad hepatocelulárna vakuolácia, mitóza a zväčšenie bunkového jadra), ktoré boli sprevádzané znížením úrovni plazmového fibrinogénu a inými laboratórnymi zmenami. Príčina zjavnej špecifickosti pre hlodavce nie je známa a jej význam pre ľudí je nejasný.

Lumasiran nepreukázal u potkanov žiadne nežiaduce účinky na plodnosť samcov a samíc ani na prenatalný a postnatálny vývoj. V štúdiách vývoja embryí a plodov u potkanov a králikov boli pozorované kostrové abnormality, avšak pri vystavení vysokým dávkam, ktoré bol násobkom v porovnaní s liečebnou expozíciou u ľudí. Najvyššie hladiny, pri ktorých nebol pozorovaný nežiaduci účinok (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) boli približne 20- až 70-krát vyššie (založené na každomesačnej expozícii).

Štúdia toxicity zameraná na zistenie rozsahu dávok u novorodencov potkanov nepreukázala zvýšenú citlivosť vyvíjajúcich sa potkanov na toxikológiu ani farmakológiu lumasiranu pri dvojnásobnej expozícii v porovnaní s liečebnou expozíciou u ľudí (založené na každomesačnej expozícii).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina fosforečná (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po prvom otvorení injekčnej liekovky sa má liek ihneď použiť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Injekčnú liekovku uchovávajú vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka s gumenou zátkou potiahnutou fluoropolymérom a hliníkovým prekrytím s odklopným krytom. Každá injekčná liekovka obsahuje 0,5 ml injekčného roztoku.

Balenie obsahuje jednu liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek je pripravený na použitie a určený len na jednorazové použitie.

Len na subkutánne použitie

- Pred podaním lieku si pripravte materiál, ktorý nie je súčasťou balenia, ale je potrebný na podanie, pričom bude zahŕňať sterilnú striekačku (0,3 ml, 1 ml alebo 3 ml), ihlu veľkosti 18 G a ihlu veľkosti 25 G až 31 G.
- Požadovaný objem Oxluma sa má vypočítať na základe odporúčanej dávky stanovenej podľa telesnej hmotnosti (pozri časť 4.2).
- Na vytiahnutie Oxluma z injekčnej liekovky použite ihlu s kalibrom 18 G. Injekčná liekovka sa má držať v zvislej polohe alebo naklonená v miernom uhle a plochý okraj ihly má smerovať nadol.
- Pri objemoch menších ako 0,3 ml sa odporúča sterilná striekačka 0,3 ml.
- Liek sa má podávať subkutánnou injekciou pomocou sterilnej ihly veľkosti 25 až 31 G s dĺžkou ihly 13 mm alebo 16 mm.
- Poznámka: Tento liek sa nemá naťahovať ihlou veľkosti 25 G až 31 G.
- Injekčné striekačky, ihly na natiehnutie roztoku a injekčné ihly sa majú použiť len raz.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1496/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. november 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injekčný roztok
lumasiran

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml roztoku obsahuje sodnú soľ lumasiranu zodpovedajúci 189 mg lumasiranu.

Každá injekčná liekovka obsahuje 94,5 mg lumasiranu v 0,5 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:
hydroxid sodný
kyselina fosforečná
voda na injekcie

Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
94,5 mg/0,5 ml
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1496/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Oxlumo

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ETIKETA NA INJEKČNÚ LIEKOVKU
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injekčný roztok
lumasiran

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Subkutánne použitie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

94,5 mg/0,5 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injekčný roztok lumasiran

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Oxlumo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Oxlumo
3. Ako sa podáva Oxlumo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Oxlumo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Oxlumo a na čo sa používa

Čo je Oxlumo

Oxlumo obsahuje liečivo lumasiran.

Na čo sa používa Oxlumo

Oxlumo sa používa na liečbu primárnej hyperoxalúrie typu 1 (PH1) u dospelých a detí vo všetkých vekových skupinách.

Čo je PH1

PH1 je zriedkavé ochorenie, ktoré spôsobuje, že v pečeni sa vytvára príliš veľa látky, ktorá sa nazýva oxalát. Vaše obličky odstraňujú oxalát z tela a následne sa vylúči močom. U ľudí s ochorením PH1 sa nadmerné množstvo oxalátu môže zhromažďovať v obličkách a spôsobiť vznik obličkových kameňov, ktoré bránia správnej funkcii obličiek. Nahromadený oxalát môže tiež poškodiť ďalšie časti tela, ako sú oči, srdce, pokožka a kosti. Nazýva sa to oxalóza.

Ako funguje Oxlumo

Liečivo lumasiran, ktoré sa nachádza v Oxlume, znižuje množstvo enzýmu glykolát oxidázy, ktorý sa vytvára v pečeni. Glykolát oxidáza je jedným z enzýmov zodpovedných za tvorbu oxalátu. Znížením množstva enzýmu sa zníži množstvo oxalátu vytváraného v pečeni a následne sa znížia hladiny oxalátu v moči aj krvi. To môže pomôcť pri znižovaní následkov tohto ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Oxlumo

Oxlumo vám nesmie byť podaný:

- ak máte závažnú alergiu na lumasiran alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný tento liek, obráťte sa na svojho lekára.

Ak máte ťažkú poruchu funkcie obličiek, váš ošetrojúci lekár u vás môže sledovať prejavy metabolickej acidózy (tvorbu kyselín v tele).

Iné lieky a Oxlumo

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete používať tento liek. Váš lekár rozhodne, či vám má byť podaný Oxlumo, po zvážení očakávaného prínosu pre vaše zdravie ako aj rizika, ktoré hrozí vášmu nenarodenému dieťaťu.

Dojčenie

Tento liek môže prechádzať do materského mlieka a môže mať vplyv na vaše dieťa. Ak dojčíte, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek. Lekár vám pomôže rozhodnúť či prestať dojčiť, alebo zastaviť liečbu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že tento liek bude mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Oxlumo obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa podáva Oxlumo

Koľko Oxluma sa podáva

Váš lekár rozhodne, koľko lieku sa vám má podať. Dávka bude závisieť od vašej telesnej hmotnosti. Váš lekár upraví vašu dávku podľa zmien vašej hmotnosti.

Prvé dávky (úvodné dávky) budete dostávať raz mesačne v celkovom počte 3 dávky. Potom začnete s udržiavacími dávkami, ktoré sa začnú podávať jeden mesiac po poslednej úvodnej dávke.

Telesná hmotnosť menej ako 10 kg

- Úvodné dávky: 6 mg na každý kilogram vašej hmotnosti, podáva sa raz mesačne v celkovom počte 3 dávky.
- Udržiavacie dávky: 3 mg na každý kilogram vašej hmotnosti, podáva sa raz mesačne a začne sa podávať jeden mesiac po poslednej úvodnej dávke.

Telesná hmotnosť od 10 kg do menej ako 20 kg

- Úvodné dávky: 6 mg na každý kilogram vašej hmotnosti, podáva sa raz mesačne v celkovom počte 3 dávky.
- Udržiavacie dávky: 6 mg na každý kilogram vašej hmotnosti, podáva sa raz za tri mesiace a začne sa podávať jeden mesiac po poslednej úvodnej dávke.

Telesná hmotnosť 20 kg a viac

- Úvodné dávky: 3 mg na každý kilogram vašej hmotnosti, podáva sa raz mesačne v celkovom počte 3 dávky.
- Udržiavacie dávky: 3 mg na každý kilogram vašej hmotnosti, podáva sa raz za tri mesiace a začne sa podávať jeden mesiac po poslednej úvodnej dávke.

Ako sa podáva Oxlumo

Tento liek vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra.

- Podáva sa injekciou pod kožu (subkutánne) do oblasti brucha alebo v niektorých prípadoch do ramena alebo stehna. Pri následnom podaní vám bude injekcia podaná na iné miesto.
- V závislosti od vašej dávky môže byť potrebné podať viac ako jednu subkutánnu injekciu.
- Váš lekár alebo zdravotná sestra nepodajú injekciu do oblastí na pokožke, ktoré sú zjazvené, začevenalé, zapálené alebo opuchnuté.

Ak vám bude podané viac Oxluma, ako má byť

V nepravdepodobnom prípade, že vám lekár alebo zdravotná sestra podajú viac lieku, ako máte dostať (predávkovanie), skontrolujú, či sa u vás vyskytujú vedľajšie účinky.

Ak vynecháte dávku Oxluma

Ak vynecháte dávku Oxluma, čo najskôr sa poradíte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou o tom, kedy máte dostať ďalšiu dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pri užívaní Oxluma sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí

- začervenanie, bolesť, svrbenie, opuch, nepríjemný pocit, sfarbenie, hrča, stvrdnutie, vyrážka, podliatina alebo odlupovanie kože v mieste podania injekcie (reakcie v mieste podania),
- bolesť žalúdka alebo nepríjemný pocit (bolesť brucha).

Neznáme: z dostupných údajov nemožno frekvenciu odhadnúť

- Typ alergickej reakcie (precitlivenosť) – s príznakmi ako vyrážka, podráždenie hrdla a slzenie očí

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Oxlumo

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek je určený len na jednorazové použitie. Po prvom otvorení injekčnej liekovky liek ihneď použite.

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Váš lekár alebo zdravotná sestra zlikvidujú všetky lieky, ktoré sa už nebudú používať. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Oxlumo obsahuje

- Liečivo je lumasiran.
- Každá injekčná liekovka obsahuje sodnú soľ lumasiranu zodpovedajúcu 94,5 mg lumasiranu.
- Ďalšie zložky sú voda na injekcie, hydroxid sodný a kyselina fosforečná (pozri časť 2, Oxlumo obsahuje sodík).

Ako vyzerá Oxlumo a obsah balenia

Tento liek je číry, bezfarebný až žltý roztok na injekčné subkutánne podanie.

Každé balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku na jedno použitie obsahujúcu 0,5 ml roztoku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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@genesishpharmagroup.com

Česká republika

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

Lietuva

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

Magyarország

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.latvia@medisonpharma.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na použitie

Len na subkutánne použitie.

- Pripravte si materiál, ktorý nie je súčasťou balenia a ktorý je potrebný na podanie, pričom bude zahŕňať sterilnú striekačku (0,3 ml, 1 ml alebo 3 ml), ihlu veľkosti 18 G a ihlu veľkosti 25 G až 31 G.
- Vypočítajte požadovaný objem Oxluma na základe odporúčanej dávky stanovenej podľa telesnej hmotnosti. Ak je požadovaná dávka vyššia ako 0,5 ml, budete musieť použiť viac injekčných liekoviek. Maximálny prijateľný objem jednorazovej injekcie, ktorá sa má podať, je 1,5 ml. Ak je potrebné podať viac ako 1,5 ml, budete musieť podať viac subkutánných injekcií.
- Ak chcete natiahnuť Oxlumo do striekačky, držte injekčnú liekovku v zvislej polohe alebo naklonenú v miernom uhle a overte, že plochý okraj ihly smeruje nadol.
- Nasmerujte ihlu a striekačku priamo nahor a poklepte po striekačke, aby sa bubliny presunuli do hornej časti. Keď sú bubliny v hornej časti, jemne potlačte piest, aby ste vytlačili bubliny zo striekačky. Skontrolujte, či je v striekačke správne množstvo lieku.
- Liek podajte subkutánnou injekciou pomocou sterilnej ihly veľkosti 25 až 31 G s dĺžkou ihly 13 alebo 16 mm. Pri objemoch menších ako 0,3 ml sa odporúča sterilná striekačka 0,3 ml.
- Poznámka: Nenaťahujte tento liek ihlou veľkosti 25 G až 31 G. Pri použití injekčných striekačiek s obsahom 0,3 ml (na podávanie inzulínu) nevytláčajte bublinu z injekčnej striekačky.
- Injekcia sa môže podať do brucha, ramien alebo stehien. Zvážte striedanie miest podania injekcie. Nepodávajte injekciu do zjazveného tkaniva ani do oblastí, ktoré sú začervenané, zapálené alebo opuchnuté.
- Poznámka: Pri podávaní subkutánných injekcií do brucha sa vyhnite okruhu s priemerom 2,0 cm okolo pupka.
- Vyčistite oblasť plánovaného podania injekcie alkoholovým tampónom a počkajte, kým úplne vyschne.
- Použite správnu techniku podávania injekcie. Nepodávajte injekciu do žily ani do svalu.

- Zaveďte ihlu v pravom uhle (90 stupňov), aby ste podali injekciu tesne pod kožu. U pacientov s nedostatkom podkožného tkaniva sa má ihla zaviesť v 45-stupňovom uhle.
- Pri prepichovaní kože netlačte na piest. Po zavedení ihly cez kožu uvoľnite kožu stisnutú prstami a pomaly a rovnomerne podajte dávku. Po podaní lieku počkajte najmenej 5 sekúnd, až potom vytiahnite ihlu z kože. Podľa potreby jemne pritlačte na miesto podania injekcie gázový alebo vatový tampón. Nezakladajte späť kryt ihly.
- Poznámka: Po zavedení ihly nenatáhujte obsah do striekačky, aby nedošlo k poškodeniu tkaniva, vzniku hematómu alebo podliatiny.
- Ak je potrebné podať jednorazovú dávku Oxluma pomocou viac ako jednej injekcie, miesta podania majú byť od seba vzdialené aspoň 2 cm.
- Injekčnú liekovku použite len jednorazovo. Po podaní dávky zlikvidujte všetok nepoužitý liek v injekčnej liekovke podľa miestnych nariadení.
- Striekačky, ihly na natiehnutie roztoku do striekačky a ihly na injekčné podanie použite len jednorazovo. Zlikvidujte všetky použité striekačky a ihly v súlade s miestnymi nariadeniami.