

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 189 mg lumasirana v obliki natrijevega lumasiranata.

Ena viala vsebuje 94,5 mg lumasirana v 0,5 ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

bistra, brezbarvna do rumena raztopina (pH približno 7, osmolalnost od 240 do 360 mOsm/kg)

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Oxlumo je indicirano za zdravljenje primarne hiperoksalurije tipa 1 (PH1) pri vseh starostnih skupinah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri obvladovanju hiperoksalurije.

Odmerjanje

Zdravilo Oxlumo se injicira subkutano. Priporočeni odmerek zdravila Oxlumo je sestavljen iz 3 uvajalnih odmerkov, ki se dajejo enkrat na mesec, čemur sledijo vzdrževalni odmerki z začetkom en mesec po zadnjem uvajalnem odmerku, kot je opisano v preglednici 1. Odmerjanje temelji na telesni masi.

Odmerek za bolnika (v mg) in količino (v ml) je treba izračunati na naslednji način:

Telesna masa bolnika (v kg) × odmerek (mg/kg) = skupni odmerek (v mg) zdravila, ki ga prejme bolnik.

Skupni odmerek (v mg), deljen s koncentracijo (189 mg/ml) = skupna količina zdravila (v ml), ki jo bolnik prejme z injekcijo.

Preglednica 1: Shema odmerjanja zdravila Oxlumo na podlagi telesne mase

Telesna masa	Uvajalni odmerek	Vzdrževalni odmerek (z začetkom en mesec po zadnjem uvajalnem odmerku)
manj kot 10 kg	6 mg/kg enkrat mesečno za prve 3 odmerke	3 mg/kg enkrat mesečno, z začetkom en mesec po zadnjem uvajalnem odmerku
od 10 kg do manj kot 20 kg	6 mg/kg enkrat mesečno za prve 3 odmerke	6 mg/kg enkrat vsake 3 mesece (četrtno), z začetkom en mesec po zadnjem uvajalnem odmerku
20 kg in več	3 mg/kg enkrat mesečno za prve 3 odmerke	3 mg/kg enkrat vsake 3 mesece (četrtno), z začetkom en mesec po zadnjem uvajalnem odmerku

Bolniki na hemodializi

Zdravilo Oxlumo injicirajte po hemodializi, če se daje na dneve dialize.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik odloži ali izpusti odmerek, mu je treba zdravilo dati takoj, ko je to mogoče. Nadaljujte s predpisanim mesečnim ali četrtnim odmerjanjem od zadnjega danega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z jetrno okvaro zdravila Oxlumo niso proučevali. Pri bolnikih s prehodnim zvišanjem celotnega bilirubina (celotni bilirubin od $> 1,0$ do $1,5 \times \text{ZMN}$) odmerka ni treba prilagajati. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov z zmerno ali hudo jetrno okvaro (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic (oGF - ocena glomerulne filtracije $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), vključno z boleznijo ledvic v zadnjem stadiju (KLO - končna ledvična odpoved), ali bolnikih na dializi ni potrebno prilagajanje odmerka. Na voljo so omejeni podatki o bolnikih s KLO in bolnikih na dializi, zato je pri zdravljenju teh bolnikov potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Za bolnike, mlajše od 1 leta, so na voljo omejeni podatki. Pri zdravljenju teh bolnikov je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Samo za subkutano uporabo

Zdravilo je na voljo kot raztopina, pripravljena za uporabo, v viali za enkratno uporabo.

- Potrebno količino zdravila Oxlumo je treba izračunati glede na priporočeni odmerek na podlagi telesne mase, kot je prikazano v preglednici 1.
- Če je odmerek večji kot 0,5 ml (94,5 mg), je potrebna več kot ena viala.

- Največja sprejemljiva količina za eno injiciranje znaša 1,5 ml. Odmerke, ki presegajo 1,5 ml, je treba razdeliti na več injekcij (skupni odmerek enakomerno razdelimo med brizge, tako da vsaka injekcija vsebuje približno enako količino), da čim bolj zmanjšamo morebitno nelagodje na mestu injiciranja zaradi injicirane količine zdravila.
- Poskrbite, da zdravilo ni prisotno na konici igle pred vstavitvijo igle v subkutani prostor.
- To zdravilo je treba injicirati subkutano v trebuh, nadlaket ali stegno.
- Pri nadaljnjih injekcijah ali odmerkih je priporočljivo menjavati mesto injiciranja.
- Zdravilo se ne sme injicirati v brazgotinasto tkivo ali v pordele, vnete ali otečene predele.

Zdravilo Oxlumo mora dajati medicinsko osebje. Za navodila glede zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Huda preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Huda ledvična okvara ali bolezen ledvic v zadnjem stadiju

Zdravljenje z lumasiranom poveča koncentracijo glikolata v plazmi, kar pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali boleznijo ledvic v zadnjem stadiju lahko poveča tveganje za presnovno acidozo ali poslabšanje že obstoječe presnovne acidoze. Zato je treba te bolnike spremljati glede znakov in simptomov presnovne acidoze.

Zmerna ali huda okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter obstaja možnost zmanjšane učinkovitosti. Zato je treba pri teh bolnikih spremljati učinkovitost (glejte poglavje 5.2).

Pomožne snovi (vsebnost natrija)

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli (glejte poglavje 5.2).

Sočasna uporaba s piridoksinom

Sočasna uporaba piridoksina ni pomembno vplivala na farmakodinamiko ali farmakokinetiko lumasirana.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi lumasirana pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Uporaba tega zdravila med nosečnostjo pride v poštev ob upoštevanju pričakovane koristi za zdravje ženske in morebitnih tveganj za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se lumasiran izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Oxlumo, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o učinkih lumasirana na plodnost pri ljudeh ni. V študijah na živalih niso zaznali vpliva na plodnost pri samcih ali samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Oxlumo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali, so bile reakcije na mestu injiciranja (35 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, povezani z lumasiranom, ki so pridobljeni iz kliničnih študij in spontanega poročanja, so prikazani v spodnji preglednici. Neželeni učinki so navedeni s prednostnimi izrazi po organskih sistemih v skladu s klasifikacijo MedDRA in razvrščeni po pogostnosti. Pogostost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjimi kategorijami: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost ^a	Neznana pogostnost
Bolezni prebavil	Bolečine v trebuhu ^b	Zelo pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Reakcija na mestu injiciranja ^c	Zelo pogosti

^a Neželeni učinek, o katerem so poročali med uporabo zdravila v obdobju trženja.

^b Vključuje bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, bolečine v spodnjem delu trebuha, nelagodje v trebuhu in občutljivost v trebuhu.

^c Vključuje reakcije na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, bolečino na mestu injiciranja, srbenje na mestu injiciranja, oteklino na mestu injiciranja, nelagodje na mestu injiciranja, spremembo barve kože na mestu injiciranja, maso na mestu injiciranja, induracijo na mestu injiciranja, kožni izpuščaj na mestu injiciranja, podplutbo na mestu injiciranja, hematoma na mestu injiciranja in deskvamacijo kože na mestu injiciranja.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije na mestu injiciranja

V s placebom nadzorovanih in odprtih kliničnih študijah je 34 od 98 bolnikov (34,7 %) poročalo o reakcijah na mestu injiciranja. Najpogostejše opisani simptomi so bili eritem, oteklina, bolečina, hematoma, srbenje in obarvanje. Večina reakcij na mestu injiciranja se je začela na dan dajanja; < 2 % reakcij na mestu injiciranja se je pojavilo 5 ali več dni po dajanju. Reakcije na mestu injiciranja so bile večinoma blage, izzvenele so v dveh dneh in niso povzročile prekinitve ali prenehanja zdravljenja.

Bolečine v trebuhu

V s placebom nadzorovani študiji je o bolečinah v trebuhu poročal 1 od 13 bolnikov (7,7 %), ki so prejeli placebo, ter 4 od 26 bolnikov (15,4 %), ki so prejeli lumasiran. V s placebom nadzorovanih in odprtih kliničnih študijah je 16 od 98 bolnikov (16,3 %) poročalo o bolečinah v trebuhu, vključno z bolečinami v zgornjem ali spodnjem delu trebuha, neprijetnem občutku v trebuhu ali občutljivostjo v trebuhu. Neželeni učinki so bili večinoma blagi, prehodni in so minili brez zdravljenja. Zaradi nobenega neželenega učinka ni prišlo do prekinitve zdravljenja.

Imunogenost

Pri bolnikih s PH1 in zdravih prostovoljcih, ki so prejeli zdravilo Oxlumo v kliničnih študijah, je bilo 7 od 120 (5,8 %) oseb pozitivnih na protitelesa proti učinkovini (ADA - anti-drug-antibodies). Titri ADA so bili nizki in na splošno prehodni ter niso vplivali na klinično učinkovitost, varnost, farmakokinetični ali farmakodinamični profil zdravila.

Dolgoročna varnost

ILLUMINATE-A (glejte opis preskušanja spodaj)

Varnostni profil v odprtem podaljšanem obdobju (mediana trajanja zdravljenja 55,0 meseca) je bil skladen z znanim varnostnim profilom lumasirana iz dvojno slepega, s placebom nadzorovanega obdobja študije.

Pediatrična populacija

Varnostni profil lumasirana je bil pri pediatričnih bolnikih (starih od 4 mesecev do 17 let) in odraslih bolnikih s PH1 podoben.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo, da bolnika spremljate, kot je zdravstveno indicirano glede morebitnih znakov in simptomov neželenih učinkov, ter uvedete ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: razna zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AX18.

Mehanizem delovanja

Lumasiran je dvoverižna majhna interferenčna ribonukleinska kislina (siRNA - small interfering ribonucleic acid), ki znižuje ravni encima glikolat oksidaza (GO) s ciljanjem na informacijsko ribonukleinsko kislino (mRNA) gena za oksidazo hidroksikislina 1 (*HAOI* - hydroxyacid oxidase 1) v hepatocitih preko interference z RNA. Znižane ravni encima GO zmanjšajo količino razpoložljivega glikolata, ki je substrat za nastanek oksalata. To privede do znižanja vrednosti oksalata v urinu in plazmi, kar je osnovni vzrok za manifestacijo bolezni pri bolnikih s PH1. Ker se encim GO nahaja

pred okvarjenim encimom alanin:glikosilat aminotransferaza (AGT), ki povzroča PH1, je mehanizem delovanja lumasirana neodvisen od osnovne mutacije gena *AGXT*.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost lumasirana so proučevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji pri bolnikih s PH1, starejših od 6 let (ILLUMINATE-A), v odprti enokračni klinični študiji pri bolnikih s PH1, mlajših od 6 let (ILLUMINATE-B) in v enokračni klinični študiji pri pediatričnih in odraslih bolnikih s PH1 z napredovalo boleznijo ledvic, vključno z bolniki na hemodializi (ILLUMINATE-C).

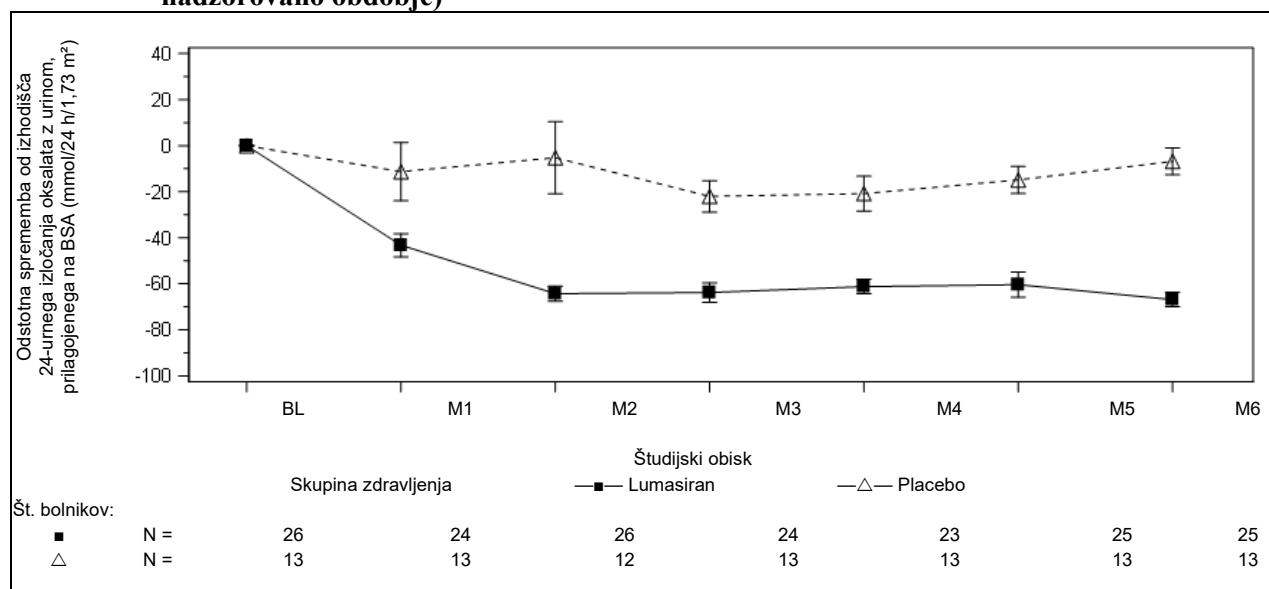
ILLUMINATE-A

Skupno je bilo 39 bolnikov s PH1 randomiziranih v razmerju 2 : 1 na prejemanje subkutanih odmerkov lumasirana ali placeba v 6-mesečnem dvojno slepem, s placebom nadzorovanim obdobju. Vključeni so bili bolniki, stari 6 let ali več, katerih ocenjena hitrost glomerulne filtracije (oGF) je znašala ≥ 30 ml/min/1,73 m², ki so prejeli 3 uvajalne odmerke lumasirana 3 mg/kg ali placeba enkrat mesečno, čemur so sledili četrtletni vzdrževalni odmerki lumasirana 3 mg/kg ali placeba (glejte poglavje 4.2). Po 6-mesečnem dvojno slepem obdobju zdravljenja so bolniki, vključno s tistimi, ki so prvotno prejeli placebo, v podaljšanem obdobju začeli prejemati lumasiran do 54 mesecev. Celokupna izpostavljenost lumasiranu je bila 165,7 bolnik-leta.

Med 6-mesečnim dvojno slepim, s placebom nadzorovanim obdobjem, je 26 bolnikov prejelo lumasiran in 13 bolnikov placebo. Mediana starost bolnikov pri prvem odmerku je bila 14,9 leta (od 6,1 do 61,0 leta); 66,7 % je bilo moških in 76,9 % je bilo belcev. Mediana vrednost 24-urnega izločanja oksalata z urinom, prilagojenega na telesno površino (BSA - body surface area), je v izhodišču znašala 1,72 mmol/24 h/1,73 m², mediano razmerje med oksalatom in kreatininom v posamičnih vzorcih urina je bilo v izhodišču 0,21 mmol/mmol, mediana vrednost oksalata v plazmi v izhodišču pa je bila 13,1 μ mol/l. Celotno gledano je imelo 33,3 % bolnikov normalno delovanje ledvic (oGF ≥ 90 ml/min/1,73 m²), 48,7 % bolnikov je imelo blago ledvično okvaro (oGF od 60 do < 90 ml/min/1,73 m²) in 18 % bolnikov je imelo zmerno ledvično okvaro (oGF od 30 do < 60 ml/min/1,73 m²). Od bolnikov, ki so bili vključeni v študijo, je v izhodišču 84,6 % bolnikov poročalo o anamnezi simptomatskih dogodkov z ledvičnimi kamni in 53,8 % bolnikov o nefrokalcinozi. Kraka zdravljenja sta bila v izhodišču uravnotežena glede na starost, vrednost oksalata v urinu in oGF.

Primarni opazovani dogodek je bilo odstotno zmanjšanje od izhodišča povprečnega 24-urnega izločanja oksalata z urinom, prilagojenega na BSA, od 3. do 6. meseca. Lumasiran je bil povezan s statistično značilnim zmanjšanjem 24-urnega izločanja oksalata z urinom, prilagojenega na BSA, za 65,4 %, v primerjavi z zmanjšanjem za 11,8 % v skupini, ki je prejela placebo, kar pomeni razliko v višini 53,5 % (95-odstotni IZ: 44,8; 62,3; $p < 0,0001$). Skladno s primarnim opazovanim dogodkom so v 6. mesecu opazili 60,5-odstotno zmanjšanje razmerja med oksalatom in kreatininom v posamičnih vzorcih urina v kraku z lumasiranom v primerjavi s povečanjem za 8,5 % v kraku s placebom. Poleg tega je pri bolnikih, ki so se zdravili z lumasiranom, prišlo do hitrega in trajnega zmanjšanja 24-urnega izločanja oksalata z urinom, prilagojenega na BSA, kot je prikazano na sliki 1.

Slika 1: ILLUMINATE-A: odstotna sprememba 24-urnega izločanja oksalata z urinom, prilagojenega na BSA, od izhodišča po mesecih (6-mesečno dvojno slepo, s placebom nadzorovano obdobje)



Okrajšave: BL = izhodiščna vrednost (baseline); BSA = telesna površina; M = mesec; SEM = standardna napaka povprečja (standard error of mean).

Rezultati so navedeni kot povprečna ($\pm$ SEM) odstotna sprememba od izhodišča.

Po 6 mesecih je večji delež bolnikov, ki so se zdravili z lumasiranom, dosegel normalne ali skoraj normalne vrednosti 24-urnega izločanja oksalata z urinom, prilagojenega na BSA ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili s placebom, kot je prikazano v preglednici 3.

Preglednica 3: ILLUMINATE-A: rezultati sekundarnih opazovanih dogodkov v 6-mesečnem dvojno slepem, s placebom nadzorovanim obdobju

Opazovani dogodki	Lumasiran (N = 26)	Placebo (N = 13)	Razlika med zdravljenjema (95-odstotni IZ)	p-vrednost
Delež bolnikov s 24-urnimi vrednostmi oksalata v urinu na ZMN [‡] ali pod njo	0,52 (0,31; 0,72) [§]	0 (0; 0,25) [§]	0,52 (0,23; 0,70) [¶]	0,001 [#]
Delež bolnikov s 24-urnimi vrednostmi oksalata v urinu na $1,5 \times \text{ZMN}^{\ddagger}$ ali pod njo	0,84 (0,64; 0,95) [§]	0 (0; 0,25) [§]	0,84 (0,55; 0,94) [¶]	< 0,0001 [#]
Odstotno znižanje vrednosti oksalata v plazmi od izhodišča ^{*p}	39,8 (2,9) [†]	0,3 (4,3) [†]	39,5 (28,9; 50,1)	< 0,0001

Okrajšave: ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti; SEM = standardna napaka povprečja

Rezultati temeljijo na preskusu s tekočinsko kromatografijo s tandemsko masno spektrometrijo (LC-MS/MS).

* Ocena temelji na povprečju najmanjših kvadratov odstotnega znižanja v 3., 4., 5. in 6. mesecu z uporabo mešanega modela za ponovljene meritve.

† Povprečje najmanjših kvadratov (SEM).

‡ ZMN = 0,514 mmol/24 h/1,73 m² za 24-urne vrednosti oksalata v urinu, prilagojene na BSA.

§ 95-odstotni IZ temelji na Clopper-Pearsonovem eksaktnem intervalu zaupanja.

¶ Izračunano po Newcombejevem postopku ki temelji na Wilsonovem intervalu zaupanja.

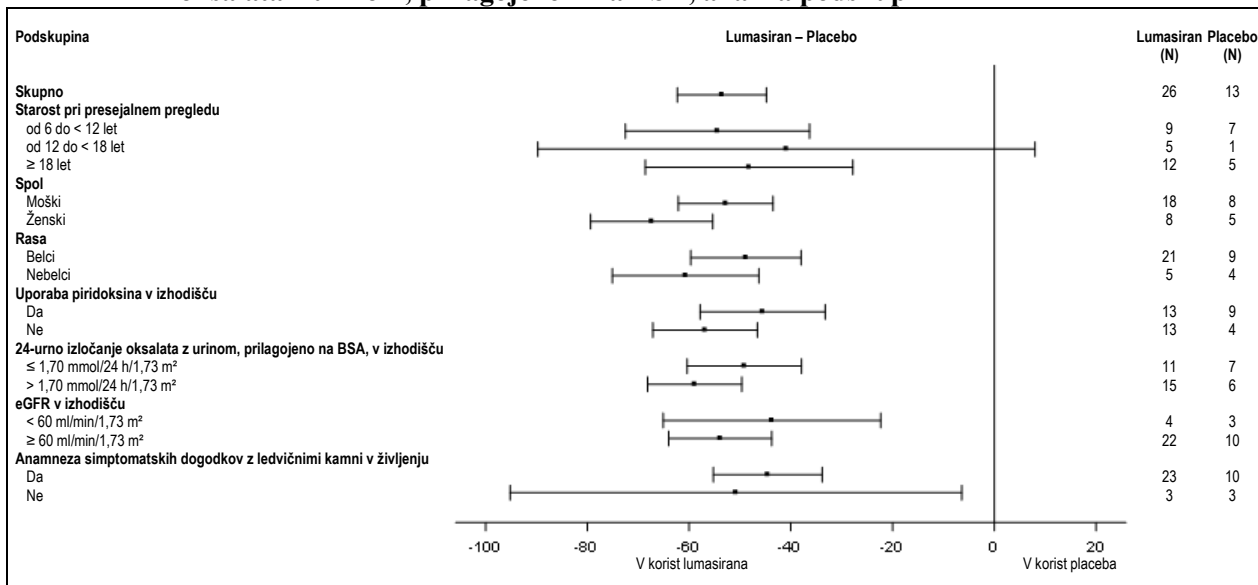
p-vrednost temelji na Cochran-Mantel-Haenszelovem testu, stratificiranem glede na izhodiščno vrednost 24-urnega izločanja oksalata z urinom, prilagojenega na telesno površino (BSA) ($\leq 1,70$ v primerjavi z $> 1,70$ mmol/24 h/1,73 m²).

^p Analizirano pri 23 bolnikih, ki so prejeli lumasiran, in 10 bolnikih, ki so prejeli placebo, pri katerih so bile ravni v izhodišču dovolj visoke, da je lahko prišlo do njihovega znižanja.

Znižanje 24-urnega izločanja oksalata z urinom, prilagojenega na BSA, od izhodišča pri bolnikih s PH1, ki so prejeli lumasiran, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, je bilo primerljivo pri vseh vnaprej določenih podskupinah, vključno s starostjo, spolom, raso, delovanjem ledvic, uporabo

piridoksina (vitamin B₆) v izhodišču in anamnezo simptomatskih dogodkov z ledvičnimi kamni (slika 2).

Slika 2: ILLUMINATE-A: odstotna sprememba od izhodišča pri 24-urnem izločanju oksalata z urinom, prilagojenem na BSA, analiza podskupin



Znižane vrednosti oksalata, opažene v dvojno slepem obdobju, so se z nadaljnjim zdravljenjem z lumasiranom v podaljšanem obdobju študije ohranile do 60 mesecev. oGF, dogodke z ledvičnimi kamni (poročani kot dogodki na osebo-letu) in medularno nefrokalcinozo so ocenili v 6-mesečnem dvojno slepem obdobju in podaljšanem obdobju, ki je skupno trajalo do 60 mesecev.

Pri bolnikih, ki so prejeli lumasiran, je oGF ostal stabilen. Povprečni letni delež spremembe glede na izhodišče med zdravljenjem z lumasiranom do 60 mesecev je bil -0,63 ml/min/1,73 m²/leto.

Deleži dogodkov z ledvičnimi kamni na osebo-letu, o katerih so poročali pri bolnikih, randomiziranih v skupino z lumasiranom in skupino s placebo v študiji ILLUMINATE-A, so predstavljeni v preglednici 4.

Preglednica 4: Deleži dogodkov z ledvičnimi kamni na osebo-letu, o katerih so poročali v skupini z lumasiranom in skupini s placebo

Časovno obdobje	Delež (95-% IZ) pri lumasiranu	Delež (95-% IZ) pri placebo
12 mesecev pred podajo soglasja	3,19 (2,57; 3,96)	0,54 (0,26; 1,13)
6-mesečno dvojno slepo obdobje	1,09 (0,63; 1,88)	0,66 (0,25; 1,76)

V podaljšanem odprtem obdobju zdravljenja z lumasiranom do 60 mesecev je bil delež dogodkov z ledvičnimi kamni 0,49 na osebo-letu, pri čemer 53,8 % bolnikov ni imelo dogodkov z ledvičnimi kamni.

Rezultati medularne nefrokalcinoze, ocenjeni z ultrazvokom ledvic, v 6. mesecu glede na izhodišče so predstavljeni v preglednici 5.

Preglednica 5: ILLUMINATE-A: bolniki z medularno nefrokalcinozo v 6. mesecu dvojno slepega, s placebom nadzorovanega obdobja glede na izhodišče*

Časovna točka	Zdravljenje (n)	Izboljšanje	Brez spremembe	Poslabšanje
6. mesec	lumasiran (n = 22)	3	19	0
	placebo (n = 12)	0	11	1

* Bolniki so bili ocenjeni z ultrazvokom ledvic ob izhodišču in ob določeni časovni točki.

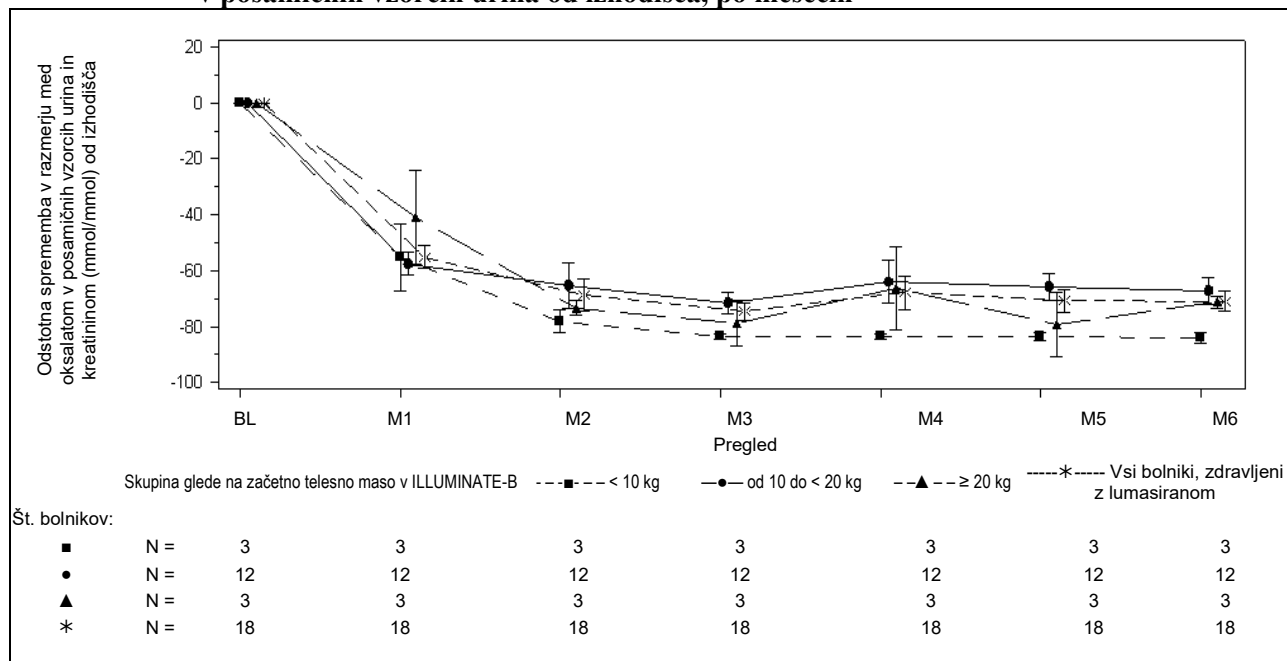
Medularno nefrokalcinozo so ocenili le pri delu študijske populacije (17/26 bolnikov, ki so prejeli lumasiran/lumasiran, in 6/13 bolnikov, ki so prejeli placebo/lumasiran, je bilo ocenjeno tako ob izhodišču kot ob koncu 54-mesečnega podaljšanega obdobja). V tej podpopulaciji je bil dokazan splošni trend izboljšanja skozi čas.

ILLUMINATE-B

V potekajočo, enokračno študijo pri bolnikih s PH1 (ILLUMINATE-B) so vključili skupno 18 bolnikov, zdravljenih z lumasiranom. V študijo so vključili bolnike, mlajše od 6 let, z $\text{oGF} > 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pri bolnikih, stari 12 mesecev ali več, in z normalnim serumskim kreatininom pri bolnikih, mlajših od 12 mesecev. V primarni 6-mesečni analizi je bila ob prvem odmerku telesna masa 3 bolnikov manjša od 10 kg, masa 12 bolnikov je bila med 10 kg do manj kot 20 kg, telesna masa 3 bolnikov pa je bila 20 kg in več. Ob prvem odmerku je bila mediana starost bolnikov 51,4 meseca (od 4,0 do 74,0 meseca); 55,6 % je bilo ženskega spola in 88,9 % je bilo belcev. Mediano razmerje med oksalatom in kreatininom v posamičnih vzorcih urina v izhodišču je bilo 0,47 mmol/mmol.

V 6. mesecu se je pri bolnikih, zdravljenih z lumasiranom, razmerje med oksalatom in kreatininom v posamičnih vzorcih urina zmanjšalo za 72,0 % (95-odstotni IZ: 66,4; 77,5) od izhodišča (izračunano kot povprečje med 3. in 6. mesecem), kar je bil primarni opazovani dogodek. Lumasiran je bil povezan s hitrim in trajnim zmanjšanjem razmerja med oksalatom in kreatininom v posamičnih vzorcih urina (slika 3), kar je bilo podobno v vseh skupinah glede na telesno maso. Odstotno zmanjšanje izločanja oksalata z urinom se je ohranilo z nadaljnjim zdravljenjem z lumasiranom do 12. meseca in je bilo skladno s podatki iz študije ILLUMINATE-A.

Slika 3: ILLUMINATE-B: odstotno zmanjšanje razmerja med oksalatom in kreatininom v posamičnih vzorcih urina od izhodišča, po mesecih



V 6. mesecu se je pri 9 od 18 bolnikov razmerje med oksalatom in kreatininom v posamičnih vzorcih urina skoraj normaliziralo ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), vključno z 1 bolnikom, ki se mu je razmerje normaliziralo ($\leq \text{ULN}$). V 12. mesecu se je pri 10 od 18 bolnikov razmerje med oksalatom in kreatininom v posamičnih vzorcih urina skoraj normaliziralo ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), vključno z 2 bolnikoma, ki se jima je razmerje normaliziralo ($\leq \text{ULN}$).

Poleg tega je bilo od izhodišča do 6. meseca (povprečje od 3. do 6. meseca) opaženo povprečno znižanje vrednosti oksalata v plazmi za 31,7 % (95-odstotni IZ: 23,9; 39,5). Znižane ravni oksalata v plazmi, ki so jih opazili v obdobju primarne analize, so se z nadaljnjim zdravljenjem z lumasiranom ohranile. oGF je ob nadaljnjem odmerjanju ostal stabilen pri vseh bolnikih.

Delež dogodkov z ledvičnimi kamni na osebo-letu, o katerih so poročali v 12-mesečnem obdobju pred podajo soglasja in v 6-mesečnem obdobju primarne analize, sta bila 0,24 (95-odstotni IZ: 0,09; 0,63) oziroma 0,24 (95-odstotni IZ: 0,06; 0,96). Delež dogodkov od 6. do 12. meseca je bil 0,12 (95-odstotni IZ: 0,02; 0,84).

Rezultati medularne nefrokalcinoze, ocenjeni z ultrazvokom ledvic pri 6. in 12. mesecu glede na izhodišče, so predstavljeni v preglednici 6.

Preglednica 6: ILLUMINATE-B: bolniki z medularno nefrokalcinozo pri 6. in 12. mesecu glede na izhodišče*

Časovna točka	Izboljšanje (n)	Brez spremembe	Poslabšanje
6. mesec (n = 18)	8	10	0
12. mesec (n = 17)	11	6	0

* Bolniki so bili ocenjeni z ultrazvokom ledvic ob izhodišču in ob določeni časovni točki.

ILLUMINATE-C

V potekajočo multicentrično, enokračno študijo pri bolnikih s PH1 in napredovalo boleznijo ledvic (oGF $\leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pri bolnikih, starih 12 mesecev ali več, ter zvišan serumski kreatinin pri bolnikih, mlajših od 12 mesecev), ki jih zdravijo z lumasiranom, so vključili 21 bolnikov, vključno z bolniki na hemodializi. Študija ILLUMINATE-C vključuje 2 kohorti: kohorta A je sestavljena iz 6 bolnikov, ki ob vključitvi niso potrebovali dialize, kohorta B pa iz 15 bolnikov, ki so bili na

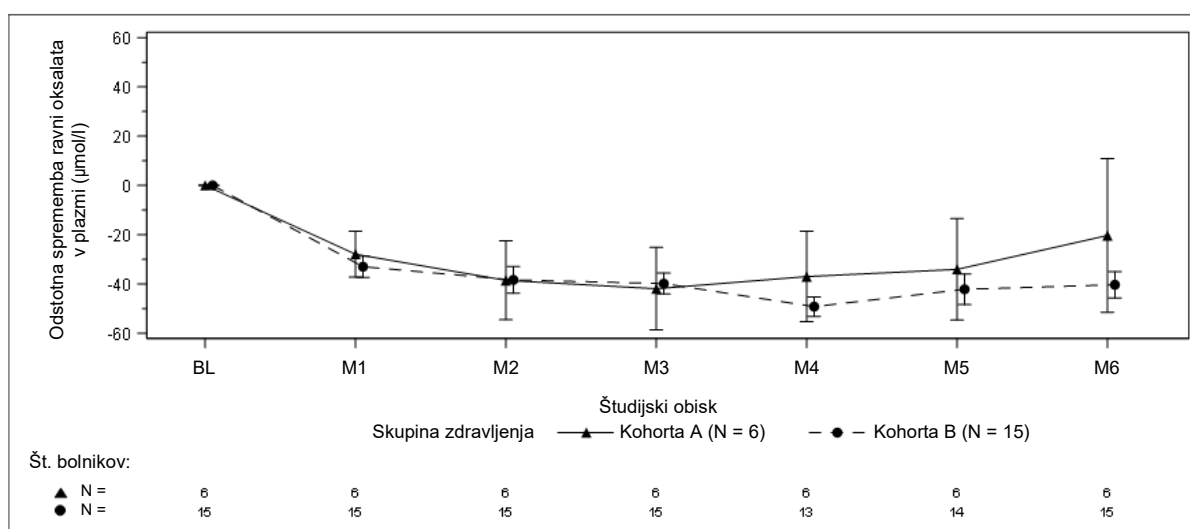
stabilnem režimu hemodialize. Bolniki so prejeli priporočeni režim odmerjanja lumasirana na podlagi telesne mase (glejte poglavje 4.2).

Mediana starost bolnikov ob prvem odmerku je bila 8,9 let (razpon od 0 do 59 let), 57,1 % je bilo moških in 76,2 % belcev. Mediana raven oksalata v plazmi v kohorti A je bila 57,94 $\mu\text{mol/l}$, v kohorti B pa 103,65 $\mu\text{mol/l}$.

Primarni opazovani dogodek v študiji je bila odstotna sprememba ravni oksalata v plazmi od izhodišča do 6. meseca (povprečje od 3. meseca do 6. meseca) v kohorti A (N = 6) in odstotna sprememba ravni oksalata v plazmi od izhodišča do 6. meseca (povprečje od 3. meseca do 6. meseca) v kohorti B (N = 15).

V 6-mesečnem obdobju primarne analize so se ravni oksalata v plazmi pri bolnikih iz obeh kohort znižale že v 1. mesecu. Odstotna sprememba od izhodišča do 6. meseca (povprečje od 3. meseca do 6. meseca) ravni oksalata v plazmi v kohorti A je bila povprečna razlika LS za -33,3 % (95-odstotni IZ: -81,82; 15,16), v kohorti B pa za -42,4 % (95-odstotni IZ: -50,71; -34,15).

Slika 4: ILLUMINATE-C: odstotna sprememba ravni oksalata v plazmi ($\mu\text{mol/l}$) od izhodišča ob vsakem obisku v obdobju primarne analize



Rezultati so navedeni kot povprečna ($\pm\text{SEM}$) odstotna sprememba od izhodišča.

Okrajšave: BL = izhodiščna vrednost (baseline); M = mesec; SEM = standardna napaka povprečja (standard error of mean).

V kohorti A je izhodiščna vrednost opredeljena kot povprečje vrednosti oksalata v plazmi iz vseh vzorcev, odvzetih pred prvim odmerkom lumasirana, v kohorti B pa kot vrednost oksalata v plazmi zadnjih štirih vzorcev pred dializo, odvzetih pred prvim odmerkom lumasirana. V kohorti B se uporabljajo samo vzorci pred dializo.

V kohorti A je povprečni (SD) oGF ob izhodišču znašal 19,85 (9,6) ml/min/1,73 m², pri 6. mesecu pa 16,43 (9,8) ml/min/1,73 m².

Deleža dogodkov z ledvičnimi kamni na osebo-leto, o katerih so poročali 12 mesecev pred podajo soglasja v kohorti A in v 6-mesečnem obdobju primarne analize, sta bila 3,20 (95-odstotni IZ: 1,96; 5,22) in 1,48 (95-odstotni IZ: 0,55; 3,92).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Oxlumo za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri hiperoksaluriji (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po subkutanem dajanju se lumasiran hitro absorbira, z medianim časom (razponom) do največje plazemske koncentracije ($t_{\max}$) 4,0 ure (od 0,5 do 12,0) po odmerjanju. Pri otrocih in odraslih s PH1 s telesno maso ≥ 20 kg je po odmerjanju priporočenega odmerka lumasirana 3 mg/kg največja koncentracija lumasirana v plazmi ($C_{\max}$) znašala 529 ng/ml (od 205 do 1130 ng/ml), površina pod krivuljo koncentracije od časa nič do zadnje merljive koncentracije po odmerjanju ($AUC_{0-\text{last}}$), pa 7400 ng·h/ml (od 2890 do 10 700 ng·h/ml). Pri otrocih, ki tehtajo manj kot 20 kg, je po dajanju priporočenega odmerka lumasirana 6 mg/kg $C_{\max}$ znašala 912 (od 523 do 1760) in $AUC_{0-\text{last}}$ 7960 (od 5920 do 13 300). Koncentracije lumasirana so bile merljive še od 24 do 48 ur po odmerjanju.

Porazdelitev

V vzorcih plazme zdravih odraslih je vezava lumasirana na beljakovine pri klinično pomembnih koncentracijah zmerna do visoka (od 77 do 85 %). Navidezni volumen porazdelitve lumasirana je bil za odraslega bolnika s PH1 populacijsko ocenjen na 4,9 l ($V_{d/F}$). Po subkutanem odmerjanju se lumasiran pretežno porazdeli v jetra.

Biotransformacija

Endonukleaze in eksonukleaze presnavljajo lumasiran v krajše oligonukleotide. Študije *in vitro* kažejo, da se lumasiran ne presnavlja z encimi CYP450.

Izločanje

Lumasiran se primarno izloča iz plazme s privzemom v jetra in v skupnih podatkih zdravih odraslih preskušancev in bolnikov s PH1, starih > 6 let, je bilo v urinu v obliki lumasirana zaznanega le od 7 % do 26 % danega odmerka. Povprečna vrednost (CV %) končne razpolovne dobe lumasirana v plazmi je 5,2 ure (47,0 %). Populacijska ocena navideznega plazemskega očistka je bila za običajno odraslo osebo s telesno maso 70 kg 26,5 l/h. Povprečni ledvični očistek lumasirana je bil manj pomemben in je za pediatrične in odrasle bolnike s PH1 znašal od 2,0 do 3,4 l/h.

Linearnost/nelinearnost

Lumasiran je po odmerjanju enkratnih subkutanih odmerkov od 0,3 do 6 mg/kg in večkratnih odmerkov 1 in 3 mg/kg enkrat mesečno ali 3 mg/kg četrtletno izkazoval linearno do rahlo nelinearno plazemsko farmakokinetiko, ki je bila neodvisna od časa. Kopičenje lumasirana v plazmi po ponavljajočih mesečnih ali četrtletnih odmerkih ni bilo opaženo.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Plazemske koncentracije lumasirana ne odražajo obsega ali trajanja njegovega farmakodinamičnega delovanja. Hiter in usmerjen privzem lumasirana v jetra povzroči hiter padec njegove plazemske koncentracije. Lumasiran ima v jetrih dolgo razpolovno dobo, kar omogoča vzdrževanje farmakodinamičnega učinka pri mesečnem ali četrtletnem odmernem intervalu.

Medsebojno delovanje

Študije *in vitro* kažejo, da lumasiran ni substrat ali zaviralec encimov citokroma P450 (CYP). Ni pričakovati, da bi lumasiran zaviral ali induciral encime CYP ali spreminjal aktivnost prenašalcev zdravil.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Študije pri bolnikih, starih 65 let ali več, niso bile izvedene. Starost ni bila pomembna sospremenljivka pri farmakokinetiki lumasirana.

Spol in rasa

V kliničnih študijah niso opazili razlik pri plazemski izpostavljenosti ali farmakodinamiki lumasirana glede na spol ali raso.

Okvara jeter

Študije pri bolnikih z jetrno okvaro niso bile izvedene (glejte poglavje 4.2). Omejeni farmakokinetični podatki pri bolnikih z blagim in prehodnim zvišanjem celotnega bilirubina (celotni bilirubin od $> 1,0$ do $1,5 \times \text{ZMN}$) so pokazali primerljivo plazemsko izpostavljenost lumasiranu in podobne farmakodinamične učinke kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Objavljena literatura kaže na nižjo stopnjo izraženosti asialoglikoproteinskih receptorjev v jetrih, torej receptorjev, odgovornih za absorpcijo lumasirana, pri bolnikih z jetrno okvaro. Neklinični podatki kažejo, da to morda ne vpliva na privzem v jetra ali farmakodinamiko pri terapevtskih odmerkih. Klinični pomen teh podatkov ni znan.

Okvara ledvic

Bolniki z blago ledvično okvaro (oGF od 60 do $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) so imeli primerljivo plazemsko izpostavljenost lumasiranu kot bolniki z normalnim delovanjem ledvic (oGF $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (eGFR od 30 do $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je bila $C_{\max}$ podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic; AUC je bila glede na omejene podatke za 25 % večja. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (oGF od 15 do $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), bolnikih s KLO (oGF $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) in bolnikih na dializi (glejte poglavje 4.2), ki so v isti kategoriji telesne mase, so opazili prehodno od 1,8- do 3,6-krat večjo $C_{\max}$ in od 1,6- do 3,1-kratno večjo $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ (glejte poglavje 5.2). Ta zvečanja so bila prehodna, saj se plazemske koncentracije podobno kot pri bolnikih brez ledvične okvare v 24 do 48 urah znižajo pod zaznavno raven (glejte poglavje 5.2: Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje). Farmakodinamika je bila pri bolnikih z okvaro ledvic (oGF $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), vključno s KLO (oGF $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ali bolnikih na dializi podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (oGF $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Podatki o otrocih, mlajših od 1 leta, so omejeni. Pri otrocih s telesno maso $< 20 \text{ kg}$ je bila vrednost $C_{\max}$ za lumasiran zaradi nominalno večjega odmerka 6 mg/kg in hitrejše absorpcije dvakrat večja. Farmakodinamika lumasirana je bila pri pediatričnih bolnikih (starih od 4 mesecev do 17 let) in pri odraslih kljub prehodno višjim plazemskim koncentracijam pri otrocih s telesno maso $< 20 \text{ kg}$ zaradi hitre in prevladujoče porazdelitve lumasirana v jetra primerljiva.

Telesna masa

S priporočenimi shemami odmerjanja so pri otrocih $< 20 \text{ kg}$ dosegli do 2-krat višjo $C_{\max}$, medtem ko je bila AUC v razponu proučevanih telesnih mas (od 6,2 do 110 kg) podobna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah, ne pa tudi pri opicah, so opazili mikroskopske spremembe v jetrih (npr. hepatocelularno vakuolizacijo, mitozo in kariomegalijo), ki so jih spremljale znižane ravni fibrinogena v plazmi in druge laboratorijske spremembe. Vzrok za dozdevno specifičnost glodavcev ni pojasnjen, nejasen pa ostaja tudi pomen teh ugotovitev za ljudi.

Lumasiran ni pokazal nobenih škodljivih učinkov na plodnost samcev in samic ter na prenatalni ali postnatalni razvoj pri podganah. V študijah razvoja zarodka in ploda pri podganah in kuncih so opazili skeletne nepravilnosti, vendar pri večkratnikih terapevtske izpostavljenosti pri ljudeh. Vrednosti NOAEL so bile približno od 20- do 70-krat višje (na podlagi mesečnih izpostavljenosti).

Študija toksičnosti za ugotavljanje razpona odmerka pri novoskotenih podganah ni pokazala povečane občutljivosti razvijajočih se podgan kar zadeva toksičnost ali farmakologijo lumasirana pri 2-krat večji izpostavljenosti v primerjavi s terapevtsko izpostavljenostjo pri ljudeh (na podlagi mesečne izpostavljenosti).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
fosforna kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Ko je viala odprta, je treba zdravilo uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena viala z gumijastim zamaškom, prevlečenim s fluoropolimerom, in zaporko iz aluminija z dvižnim gumbom. Ena viala vsebuje 0,5 ml raztopine za injiciranje.

Pakiranje z eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

To zdravilo je pripravljeno za uporabo in je namenjeno le enkratni uporabi.

Samo za subkutano uporabo.

- Pred dajanjem je treba zbrati materiale, ki niso priloženi v pakiranju in ki jih potrebujete za odmerjanje zdravila, kamor spadajo sterilna brizga (0,3 ml, 1 ml ali 3 ml) ter igla velikosti 18 gauge (G) in igla velikosti od 25 G do 31 G.

- Potrebno količino zdravila Oxlumo je treba izračunati glede na priporočeni odmerek na podlagi telesne mase (glejte poglavje 4.2).
- Da povlečete zdravilo Oxlumo iz vial, uporabite iglo velikosti 18 G. Vialo morate držati pokonci ali nagnjeno pod rahlim kotom, topi konec igle pa mora biti obrnjen navzdol.
- Za količine, manjše od 0,3 ml, je priporočljivo uporabiti 0,3-mililitrsko sterilno brizgo.
- Zdravilo morate injicirati s sterilno iglo za subkutano uporabo velikosti od 25 do 31 G z dolžino 13 mm ali 16 mm.
- Opomba: Tega zdravila ne smete potiskati v iglo velikosti od 25 G do 31 G.
- Brizge, igle za prenos zdravila in igle za injiciranje smete uporabiti samo enkrat.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1496/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. november 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c (7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml raztopina za injiciranje
lumasiran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine vsebuje natrijev lumasiranat v količini, ki ustreza 189 mg lumasirana.

Ena viala vsebuje 94,5 mg lumasirana v 0,5 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:
natrijev hidroksid
fosforna kislina
voda za injekcije

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
94,5 mg/0,5 ml
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1496/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Oxlumo

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml raztopina za injiciranje
lumasiran

2. POSTOPEK UPORABE

subkutana uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

94,5 mg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml raztopina za injiciranje lumasiran

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Oxlumo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Oxlumo
3. Kako boste prejeli zdravilo Oxlumo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Oxlumo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Oxlumo in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Oxlumo

Zdravilo Oxlumo vsebuje učinkovino lumasiran.

Zakaj uporabljamo zdravilo Oxlumo

Zdravilo Oxlumo se uporablja za zdravljenje primarne hiperoksalurije tipa 1 (PH1) pri odraslih in otrocih vseh starosti.

Kaj je PH1

PH1 je redka bolezen, pri kateri jetra proizvajajo preveč snovi, imenovane oksalat. Ledvice odstranjujejo oksalat iz telesa in ta se izloča z urinom. Pri ljudeh s PH1 se lahko odvečni oksalat kopiči v ledvicah in povzroči ledvične kamne ter lahko ledvicam prepreči, da bi delovale tako dobro, kot bi morale. Kopičenje oksalata lahko prizadene druge dele telesa, kot so oči, srce, koža in kosti. To se imenuje oksaloza.

Kako deluje zdravilo Oxlumo

Lumasiran, učinkovina v zdravilu Oxlumo, zmanjša količino encima, imenovanega glikolat oksidaza, ki ga tvorijo jetra. Glikolat oksidaza je eden izmed encimov, ki sodelujejo pri tvorbi oksalata. Zaradi zmanjšanja količine encima nastane v jetrih manj oksalata in pade tudi raven oksalata v urinu in krvi. To lahko pomaga zmanjšati posledice bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Oxlumo

Ne uporabljajte zdravila Oxlumo

- če ste hudo alergični na lumasiran ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila se posvetujte z zdravnikom.

Zdravnik vas bo morda spremljal glede znakov presnovne acidoze (kopičenja kisline v telesu), če imate hudo okvaro ledvic.

Druga zdravila in zdravilo Oxlumo

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo. Ko bo zdravnik presodil o pričakovanih zdravstvenih koristih za vas ter o tveganjih za vašega nerojenega otroka, se bo odločil, ali lahko jemljete zdravilo Oxlumo.

Dojenje

To zdravilo lahko prehaja v materino mleko in lahko vpliva na vašega otroka. Če dojite, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Zdravnik vam bo pomagal sprejeti odločitev, ali prenehati dojit ali prenehati z zdravljenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo imelo vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Oxlumo vsebuje natrij

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na ml, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako boste prejeli zdravilo Oxlumo

Koliko zdravila Oxlumo boste prejeli

Zdravnik bo določil, koliko zdravila boste prejeli. Količina bo odvisna od vaše telesne mase. Zdravnik bo vašo shemo odmerjanja prilagajal spremembam telesne mase.

Prve 3 odmerke (uvajalne odmerke) boste prejeli enkrat na mesec. En mesec po zadnjem uvajalnem odmerku boste začeli prejemati vzdrževalne odmerke.

Telesna masa, manjša od 10 kg

- Uvajalni odmerki: 6 mg za vsak kg telesne mase, ki se ga daje enkrat na mesec za 3 odmerke.
- Vzdrževalni odmerek: 3 mg za vsak kg telesne mase, ki se ga daje enkrat na mesec, z začetkom en mesec po zadnjem uvajalnem odmerku.

Telesna masa od 10 kg do manj kot 20 kg

- Uvajalni odmerki: 6 mg za vsak kg telesne mase, ki se ga daje enkrat na mesec za 3 odmerke.
- Vzdrževalni odmerek: 6 mg za vsak kg telesne mase, ki se ga daje enkrat na vsake 3 mesece, z začetkom en mesec po zadnjem uvajalnem odmerku.

Telesna masa 20 kg ali več

- Uvajalni odmerki: 3 mg za vsak kg telesne mase, ki se ga daje enkrat na mesec za 3 odmerke.
- Vzdrževalni odmerek: 3 mg za vsak kg telesne mase, ki se ga daje enkrat na vsake 3 mesece, z začetkom en mesec po zadnjem uvajalnem odmerku.

Kako boste prejeli zdravilo Oxlumo

Zdravilo vam bo dal/-a zdravnik ali medicinska sestra.

- Zdravilo vam bodo z injekcijo vbrizgali pod kožo (subkutano) v predel trebuha ali v nekaterih primerih v nadlaket ali stegno. Injekcijo boste vsakič prejeli na drugem mestu kot ste prejeli prejšnjo injekcijo.
- Glede na vaš odmerek boste morda morali prejeti več kot eno subkutano injekcijo.
- Zdravnik ali medicinska sestra ne bo injiciral/-a v dele kože, ki so zabrazgotinjeni, pordeli, vneti ali otekli.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Oxlumo, kot bi smeli

Malo verjetno je, da bi vam zdravnik ali medicinska sestra dal/-a preveč zdravila (prevelik odmerek), če pa do tega pride, vas bodo spremljali glede neželenih učinkov.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Oxlumo

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Oxlumo, se čim prej posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, da določite novi datum prejema odmerka.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri prejemanju zdravila Oxlumo se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- Pordelost, bolečina, srbenje, oteklina, nelagodje, spremembe barve, bula, zatrdlina, izpuščaj, podplutbe ali luščenje kože na mestu injiciranja (reakcija na mestu injiciranja).
- Bolečine ali neprijeten občutek v trebuhu (abdominalne bolečine).

Neznana pogostnost: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- Vrsta alergijske reakcije (preobčutljivost) – s simptomi, kot so izpuščaj, draženje grla in solzne oči.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Oxlumo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

To zdravilo je samo za enkratno uporabo. Odprto vialo takoj uporabite.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Zdravnik ali medicinska sestra bo odvrnil/-la vsa zdravila, ki jih ne uporabljate več. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Oxlumo

- Učinkovina je lumasiran.
- Ena viala vsebuje 94,5 mg lumasirana v obliki natrijevega lumasiranata.
- Druge sestavine so voda za injekcije, natrijev hidroksid in fosforna kislina (glejte »Oxlumo vsebuje natrij« v poglavju 2).

Izgled zdravila Oxlumo in vsebina pakiranja

Zdravilo je bistra, brezbarvna do rumena raztopina za subkutano injiciranje.

Eno pakiranje vsebuje eno vialo za enkratno uporabo, ki vsebuje 0,5 ml raztopine.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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@genesishpharmagroup.com

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Medison Pharma Sp. z o.o.
Tel: +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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo

Samo za subkutano uporabo.

- Zberite materiale, ki niso priloženi v pakiranju in ki jih potrebujete za odmerjanje zdravila, kamor spadajo sterilna brizga (0,3 ml, 1 ml ali 3 ml) ter igla velikosti 18 gauge (G) in igla velikosti od 25 G do 31 G.
- Izračunajte potreben volumen zdravila Oxlumo glede na priporočeni odmerek na podlagi telesne mase. Če je odmerek večji od 0,5 ml, boste morali uporabiti več kot eno vialo. Največja sprejemljiva količina za eno injiciranje znaša 1,5 ml. Če potrebujete več kot 1,5 ml, boste morda morali dati več kot eno subkutano injekcijo.
- Da povlečete zdravilo Oxlumo v brizgo, držite vialo pokonci ali nagnjeno pod rahlim kotom in zagotovite, da je topi konec igle obrnjen navzdol.
- Iglo in brizgo usmerite naravnost navzgor ter potrkajte po brizgi, da se bodo morebitni zračni mehurčki dvignili do vrha brizge. Ko so mehurčki na vrhu, rahlo potisnite bat, da mehurčke iztisnete iz brizge. Prepričajte se, da je v brizgi pravilna količina zdravila.
- Zdravilo injicirajte s sterilno iglo za subkutano uporabo velikosti od 25 do 31 G z dolžino 13 mm ali 16 mm. Za količine, manjše od 0,3 ml, je priporočljivo uporabiti 0,3-mililitrsko sterilno brizgo.
- Opomba: Zdravila ne potiskajte v iglo velikosti od 25 G do 31 G. Ko uporabljate (inzulinske) brizge s prostornino 0,3 ml, iz brizge ne iztisnite mehurčkov.
- Zdravilo je mogoče injicirati v trebuh, nadlaket ali stegno. Mesta injiciranja morate menjavati. Zdravila ne injicirajte v brazgotinasto tkivo ali v pordele, vnete ali otečene predele.
- Opomba: Če dajete subkutano injekcijo v trebuh, se morate izogniti predelu okrog popka v premeru 2,0 cm.
- Predvideno mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem in počakajte, da se površina popolnoma posuši.
- Zagotovite ustrezno tehniko injiciranja. Ne injicirajte v veno ali mišico.
- Iglo vstavite pod pravim kotom (90 stopinj), da injicirate tik pod kožo. Pri bolnikih z malo subkutanega tkiva je treba iglo vstaviti pod kotom 45 stopinj.
- Med prebadanjem kože ne potiskajte bata. Ko je igla vstavljena skozi kožo, spustite stisnjeno kožo ter počasi in enakomerno vbrizgajte odmerek. Po injiciranju zdravila štejte najmanj pet sekund, preden iglo izvlečete iz kože. Na mesto injiciranja po potrebi rahlo pritisnite z gazo ali kosmom vate. Pokrovčka igle ne nameščajte nazaj.
- Opomba: Po vbodu igle ne aspirirajte, da preprečite poškodbe tkiva, hematome in modrice.
- Če je za en odmerek zdravila Oxlumo potrebna več kot ena injekcija, naj bo razdalja med mesti injiciranja najmanj 2 cm.
- Vialo uporabite samo enkrat. Po injiciranju odmerka zavržite neporabljeno zdravilo v viali v skladu z lokalnimi predpisi.

- Brizge, igle za prenos zdravila in igle za injiciranje uporabite samo enkrat. Uporabljene brizge in igle zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.