

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injekční roztok.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje sodnou sůl lumasiranu v ekvivalentním množství 189 mg lumasiranu.

Jedna injekční lahvička obsahuje 94,5 mg lumasiranu v 0,5 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý až žlutý roztok (pH přibližně 7; osmolalita: 240 až 360 mOsm/kg).

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Oxlumo je indikován k léčbě primární hyperoxalurie 1. typu (PH1) ve všech věkových skupinách.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a prováděna pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou hyperoxalurie.

#### Dávkování

Přípravek Oxlumo se podává subkutánní injekcí. Doporučené dávkování přípravku Oxlumo sestává z nasycovacích dávek podávaných jednou měsíčně v celkovém počtu 3 dávek, po nichž následují udržovací dávky, počínaje jeden měsíc po poslední nasycovací dávce, jak je uvedené v tabulce 1. Dávkování se odvíjí od tělesné hmotnosti.

Dávku (v mg) a objem (v ml) pro daného pacienta je nutno vypočítat následujícím způsobem:

Tělesná hmotnost pacienta (kg) × dávka (mg/kg) = celkové množství (mg) léčivého přípravku, které má být podáno.

Celkové množství (mg) dělené koncentrací (189 mg/ml) = celkový objem léčivého přípravku (ml), který má být injekčně podán.

**Tabulka 1: Režim dávkování přípravku Oxlumo v závislosti na tělesné hmotnosti**

Tělesná hmotnost	Nasycovací dávka	Udržovací dávka (počínaje jeden měsíc po poslední nasycovací dávce)
do 10 kg	6 mg/kg jednou za měsíc v celkovém počtu 3 dávek	3 mg/kg jednou za měsíc, počínaje jeden měsíc po poslední nasycovací dávce
10 kg až méně než 20 kg	6 mg/kg jednou za měsíc v celkovém počtu 3 dávek	6 mg/kg jednou za 3 měsíce (čtvrtletně), počínaje jeden měsíc po poslední nasycovací dávce
20 kg a více	3 mg/kg jednou za měsíc v celkovém počtu 3 dávek	3 mg/kg jednou za 3 měsíce (čtvrtletně), počínaje jeden měsíc po poslední nasycovací dávce

### Pacienti na hemodialýze

Pokud je přípravek Oxlumo podáván ve dnech dialýzy, podávejte jej po hemodialýze.

### Vynechaná dávka

Při opožděném užití nebo vynechání dávky má být léčivý přípravek podán co nejdříve. V předepsaném měsíčním či čtvrtletním podávání dávek je nutno pokračovat od poslední podané dávky.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

U pacientů ve věku  $\geq 65$  let není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Přípravek Oxlumo nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater. U pacientů s přechodným zvýšením hladiny celkového bilirubinu (celkový bilirubin  $> 1,0$  až  $1,5 \times \text{ULN}$ ) (viz bod 5.2) není nutná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater je během léčby nutná opatrnost (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin ( $\text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) včetně terminálního stádia onemocnění ledvin (ESRD) nebo u pacientů na dialýze není nutná úprava dávkování. K dispozici jsou pouze omezené údaje u pacientů s ESRD a na dialýze, a při léčbě těchto pacientů je třeba dbát opatrnosti (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populace*

U pacientů mladších 1 roku jsou k dispozici jen omezená data. Při léčbě těchto pacientů je třeba dbát opatrnosti (viz bod 5.2).

### Způsob podání

Pouze k subkutánnímu podání.

Tento léčivý přípravek je dodáván jako roztok připravený k použití v injekční lahvičce pro jednorázové použití.

- Požadovaný objem přípravku Oxlumo je třeba vypočítat na základě doporučené dávky založené na hmotnosti podle tabulky 1.
- Pokud je dávka větší než 0,5 ml (94,5 mg), může být potřeba více než jedna injekční lahvička.
- Maximální přijatelný objem jedné injekce je 1,5 ml. Dávky větší než 1,5 ml se podávají v několika injekcích (celková dávka rozdělena rovnoměrně mezi injekční stříkačky, kdy

jednotlivé injekce mají přibližně stejný objem), aby se minimalizoval potenciální diskomfort v místě vpichu v důsledku objemu injekce.

- Je třeba zabránit proniknutí léčivého přípravku na hrot jehly před zavedením jehly do subkutánního prostoru.
- Tento léčivý přípravek se podává injekčně pod kůži v oblasti břicha, nadloktí nebo stehna.
- Pro následné injekce nebo dávky se doporučuje střídat místo vpichu.
- Tento léčivý přípravek nelze podávat do zjizvené tkáně nebo oblastí, které jsou zarudlé, zanícené nebo oteklé.

Přípravek Oxlumo je určen k podání odborným zdravotnickým pracovníkem. Pokyny k přípravě léčivého přípravku před podáním jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Těžká porucha funkce ledvin nebo onemocnění ledvin v terminálním stádiu

Léčba lumasiranem zvyšuje hladiny glykolátu v plazmě, což může zvyšovat riziko metabolické acidózy nebo zhoršit preexistující metabolickou acidózu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s onemocněním ledvin v terminálním stádiu. Je proto nutno sledovat, zda se u těchto pacientů nevyskytnou známky a symptomy metabolické acidózy.

#### Středně těžká až těžká porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater existuje možnost snížené účinnosti. Účinnost je tedy nutno u těchto pacientů sledovat (viz bod 5.2).

#### Pomocná látka (obsah sodíku)

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v ml, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné klinické studie interakcí s jinými léčivými přípravky (viz bod 5.2).

#### Souběžné používání s pyridoxinem

Souběžné používání s pyridoxinem nemělo významný vliv na farmakodynamiku ani farmakokinetiku lumasiranu.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Údaje o podávání lumasiranu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Použití tohoto léčivého přípravku během těhotenství má být zváženo s ohledem na očekávaný léčebný přínos pro ženu a potenciální rizika pro plod.

#### Kojení

Není známo, zda se lumasiran vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojení novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti

léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Oxlumo.

## Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se vlivu lumasiranu na fertilitu u lidí. Ve studiích na zvířatech nebyl zjištěn žádný vliv na samčí a samičí fertilitu (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Oxlumo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla reakce v místě injekce (35 %).

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pojící se v klinických studiích s lumasiranem jsou uvedeny v tabulkovém přehledu níže. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle preferovaných termínů klasifikace MedDRA pro jednotlivé třídy orgánových systémů (SOC) a podle frekvence. Frekvence nežádoucích účinků jsou vyjádřeny podle následujících kategorií: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

#### **Tabulka 2: Nežádoucí účinky**

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Frekvence</b>
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha <sup>a</sup>	Velmi časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce <sup>b</sup>	Velmi časté

a Zahrnuje následující: bolest břicha, bolest v epigastriu, bolest v hypogastriu, břišní diskomfort a citlivost břicha.

b Zahrnuje následující: reakce v místě injekce, erytém v místě injekce, bolest v místě injekce, pruritus v místě injekce, otok v místě injekce, diskomfort v místě injekce, změna zbarvení v místě injekce, rezistence v místě injekce, indurace v místě injekce, vyrážka v místě injekce, pohmoždění v místě injekce, hematom v místě injekce a exfoliace v místě injekce.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Různé typy reakcí v místě injekce

V placebem kontrolovaných a otevřených klinických studiích byly hlášeny různé typy reakcí v místě injekce u 34 pacientů z 98 (34,7 %). Mezi nejčastěji hlášené příznaky patřil erytém, otok, bolest, hematom, pruritus a změna zbarvení. Většina reakcí v místě vpichu se objevila v den, kdy byla injekce podána; u  $< 2$  % se reakce v místě injekce objevila 5 nebo více dní po podání. Reakce v místě injekce byly obecně mírné, ustoupily během dvou dnů a nevedly k přerušení nebo ukončení léčby.

##### Bolest břicha

V placebem kontrolované studii byla bolest břicha hlášena u 1 ze 13 (7,7 %) pacientů léčených placebem a u 4 z 26 (15,4 %) pacientů léčených lumasiranem. V placebem kontrolovaných a otevřených klinických studiích uvádělo bolest břicha 16 pacientů z 98 (16,3 %), a to včetně bolesti v epigastriu či hypogastriu, břišního diskomfortu nebo citlivosti břicha. Většina těchto příhod byla mírná, přechodná a odezněla bez nutnosti léčby. Žádné neměly za následek přerušení léčby.

## Imunogenita

U pacientů s PH1 a zdravých dobrovolníků, jimž byl podán přípravek Oxlumo v klinických studiích, byla zjištěna pozitivita na protilátky proti léku (ADA) u 7 osob ze 120 (5,8 %). Titry ADA byly nízké a obecně přechodné bez vlivu na účinnost, bezpečnost a farmakokinetický či farmakodynamický profil léčivého přípravku.

## Pediatrická populace

Profil bezpečnosti lumasiranu byl podobný u pediatrických pacientů (ve věku od 4 měsíců do 17 let) jako u dospělých pacientů s PH1.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

## **4.9 Předávkování**

V případě předávkování se doporučuje, aby byl pacient sledován, jak bude indikováno z lékařského hlediska, na přítomnost jakýchkoli známek nebo příznaků nežádoucích účinků a aby byla zahájena odpovídající symptomatická léčba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva, ATC kód: A16AX18.

#### Mechanismus účinku

Lumasiran je dvouvláknová ribonukleová kyselina uplatňující se při RNA interferenci (siRNA), která snižuje hladiny enzymu glykolát oxidázy (GO) tím, že cílí na mediátorovou ribonukleovou kyselinu (mRNA) genu hydroxykyseliny oxidázy 1 (HAOI) v hepatocytech prostřednictvím RNA interference. Snižováním hladiny enzymu GO se snižuje množství dostupného glyoxylátu, substrátu pro produkci oxalátu. To má za následek snížení hladin oxalátu v moči a plazmě, jež jsou prvotní příčinou projevů onemocnění u pacientů s PH1. Vzhledem k tomu, že enzym GO je na horním konci (upstream) od deficientního enzymu alaninglyoxylátaminotransferázy (AGT), jež zapříčiňuje vznik PH1, je mechanismus účinku lumasiranu nezávislý na prvotní mutaci genu *AGXT*.

#### Klinická účinnost

Účinnost lumasiranu byla zkoumána v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii s pacienty ve věku 6 a více let s PH1 (ILLUMINATE-A), v jednoramenné klinické studii se skupinou pacientů ve věku do 6 let s PH1 (ILLUMINATE-B) a v jednoramenné klinické studii u pediatrických a dospělých pacientů s PH1, kteří měli pokročilé postižení ledvin včetně pacientů na hemodialýze (ILLUMINATE-C).

#### ILLUMINATE-A

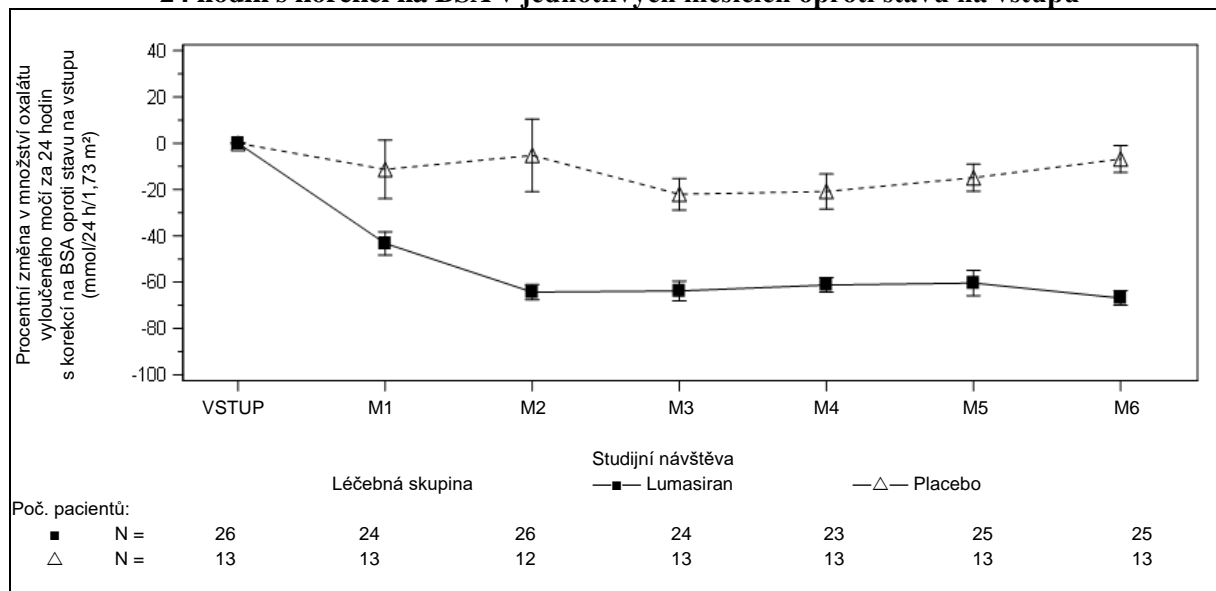
Celkem 39 pacientů s PH1 bylo randomizováno v poměru 2:1 do léčby subkutánně podávaným lumasiranem nebo placebem v průběhu 6měsíčního období dvojité zaslepené léčby kontrolované placebem. Zařazení byli pacienti ve věku 6 a více let s odhadovanou rychlostí glomerulární filtrace (eGFR)  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, jimž byly jednou měsíčně podávány 3 nasycovací dávky lumasiranu

3 mg/kg nebo placebo; poté následovaly čtvrtletní udržovací dávky lumasiranu 3 mg/kg nebo placebo (viz bod 4.2). Po 6měsíčním období dvojitě zaslepené léčby vstoupili pacienti do rozšiřovacího období léčby lumasiranem, jenž byl podáván i pacientům původně zařazeným do skupiny s placebem.

V průběhu 6měsíčního období dvojitě zaslepené léčby kontrolované placebem 26 pacientů dostávalo lumasiran a 13 placebo. Medián věku pacientů byl v době podání první dávky 14,9 let (rozmezí 6,1 až 61,0 let); 66,7 % pacientů bylo mužského pohlaví a 76,9 % pacientů bylo bílé rasy. Medián exkrece oxalátu do moči za 24 hodin s korekcí na plochu tělesného povrchu (BSA) činil na vstupu 1,72 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>, medián poměru oxalát/kreatinin v moči dle spotového testu na vstupu činil 0,21 mmol/mmol a medián hladiny oxalátu v plazmě na vstupu dosahoval 13,1 μmol/l. Celkově 33,3 % pacientů vykazovalo normální funkci ledvin (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 48,7 % mírnou poruchu funkce ledvin (eGFR 60 až < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a 18 % středně těžkou poruchu funkce ledvin (eGFR 30 až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Z pacientů zařazených do klinické studie na vstupu 84,6 % uvádělo symptomatické příhody nefrolitiázy v anamnéze a 53,8 % uvádělo anamnézu nefrokalcinózy. V době vstupu do klinické studie byly léčebné skupiny vyvážené vzhledem k věku, hladině oxalátu v moči a eGFR.

Primárním sledovaným parametrem bylo procentní snížení průměrného množství oxalátu vyloučeného moči za 24 hodin s korekcí na BSA za 3 až 6 měsíců oproti stavu na vstupu. Lumasiran se poжил se statisticky významným 65,4% poklesem množství oxalátu vyloučeného moči za 24 hodin s korekcí na BSA oproti 11,8% poklesu ve skupině s placebem, což představuje rozdíl ve výši 53,5 % (95% CI: 44,8, 62,3; p < 0,0001). V 6. měsíci bylo ve skupině s lumasiranem pozorováno 60,5% snížení poměru oxalát/kreatinin v moči podle spotového testu oproti 8,5% zvýšení ve skupině s placebem, což odpovídalo primárnímu sledovanému parametru. Pacienti léčení lumasiranem rovněž vykazovali rychlý a setrvávající pokles oxalátu v moči za 24 hodin s korekcí na BSA, jak ilustruje obr. 1.

**Obrázek 1: ILLUMINATE-A: Procentní změna v množství oxalátu vyloučeného moči za 24 hodin s korekcí na BSA v jednotlivých měsících oproti stavu na vstupu**



Zkratky: BSA = plocha tělesného povrchu, M = měsíc, SEM = střední chyba průměru.

Výsledky jsou zaneseny do grafu jako střední hodnota procentní změny oproti stavu na vstupu (±SEM).

V 6. měsíci dosáhl normální nebo téměř normální ( $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ) hladiny oxalátu vyloučeného moči za 24 hodin s korekcí na BSA vyšší podíl pacientů léčených lumasiranem než pacientů dostávajících placebo, jak dokládá tabulka 3.

**Tabulka 3: ILLUMINATE-A: Výsledky sekundárních sledovaných parametrů za 6měsíční období dvojité zaslepené léčby kontrolované placebem**

Sledované parametry	Lumasiran (N = 26)	Placebo (N = 13)	Rozdíl v léčbě (95% CI)	p-hodnota
Podíl pacientů s hladinami oxalátu vyloučenými močí za 24 hodin v úrovni ULN nebo nižšími než ULN <sup>‡</sup>	0,52 (0,31; 0,72) <sup>§</sup>	0 (0; 0,25) <sup>§</sup>	0,52 (0,23; 0,70) <sup>¶</sup>	0,001 <sup>#</sup>
Podíl pacientů s hladinami oxalátu vyloučenými močí za 24 hodin v úrovni ULN nebo nižšími než 1,5×ULN <sup>‡</sup>	0,84 (0,64; 0,95) <sup>§</sup>	0 (0; 0,25) <sup>§</sup>	0,84 (0,55; 0,94) <sup>¶</sup>	< 0,0001 <sup>#</sup>
Procentní pokles hladiny oxalátu v plazmě oproti stavu na vstupu <sup>*p</sup>	39,8 (2,9) <sup>†</sup>	0,3 (4,3) <sup>†</sup>	39,5 (28,9; 50,1)	< 0,0001

Zkratky: ULN = horní hranice normy, SEM = střední chyba průměru

Výsledky vycházejí ze stanovení metodou kapalinové chromatografie s tandemovým hmotnostním spektrometrem (LC-MS/MS).

\* Odhad se zakládá na průměru středního procentního poklesu ve 3., 4., 5. a 6. měsíci vypočteného metodou nejmenších čtverců (LS) a pomocí smíšeného modelu opakovaných měření.

† Střední hodnota LS (SEM).

‡ ULN = 0,514 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup> pro oxalát vyloučený močí za 24 hodin s korekcí na BSA.

§ 95% CI podle Clopper-Pearson exaktního intervalu spolehlivosti.

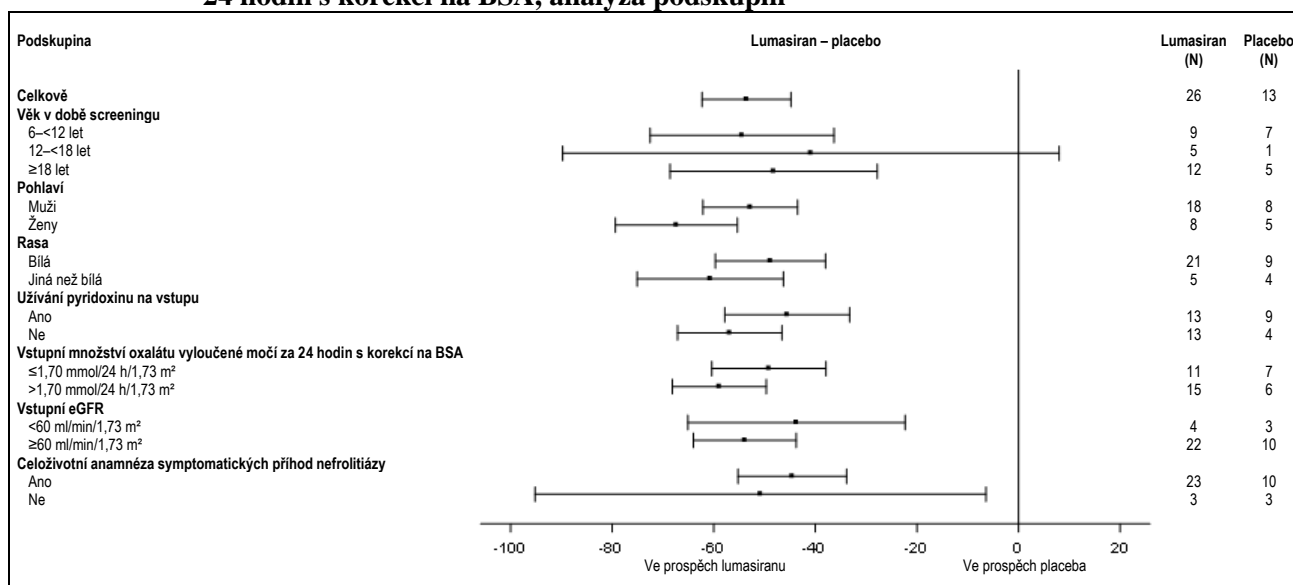
¶ Vypočteno metodou podle Newcoma na základě Wilsonova skóre.

# p-hodnota vychází z Cochran-Mantel-Haenszelova testu stratifikovaného podle vstupní hladiny oxalátu vyloučeného močí za 24 hodin s korekcí na BSA ( $\leq 1,70$  vs.  $> 1,70$  mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>).

p Analyzováno u 23 pacientů léčených lumasiranem a 10 pacientů dostávajících placebo, jejichž vstupní hladiny umožňovaly, aby nastal pokles.

Pokles v množství oxalátu vyloučeného močí za 24 hodin s korekcí na BSA oproti stavu na vstupu u pacientů s PH1 léčených lumasiranem ve srovnání s placebem byl podobný ve všech předem specifikovaných podskupinách, včetně věku, pohlaví, rasy, poruchy funkce ledvin, užívání pyridoxinu (vitaminu B<sub>6</sub>) na vstupu a anamnézy symptomatických příhod nefrolitiázy (Obr. 2).

**Obrázek 2: ILLUMINATE-A: Procentní změna v množství oxalátu vyloučeného močí za 24 hodin s korekcí na BSA, analýza podskupin**



Snižené hladiny oxalátu pozorované v období dvojité zaslepené pokračující léčby lumasiranem byly zachovány po dobu 24 měsíců rozšiřující fáze klinické studie. Hodnota eGFR a příhody nefrolitiázy (hlášené jako příhody na člověkorok) se posuzovaly po období 6měsíční dvojité zaslepené léčby a rozšiřující fáze, celkem 24 měsíců. U pacientů, jimž byl podáván lumasiran, zůstávala eGFR stabilní.



Výskyt příhod nefrolitiázy na člověkorok hlášený u pacientů léčených lumasiranem ve studii ILLUMINATE-A je uveden v tabulce 4.

**Tabulka 4: Výskyt příhod nefrolitiázy na člověkorok hlášený u pacientů léčených lumasiranem**

Léčba	Časové období	Výskyt (95% CI)
Bez léčby	12 měsíců před souhlasem	3,19 (2,57; 3,96)
Lumasiran	6měsíční dvojitě zaslepené období	1,09 (0,63; 1,88)
	6. až 12. měsíc	0,87 (0,47; 1,62)
	12. až 18. měsíc	0,56 (0,25; 1,24)
	18. až 24. měsíc	0,63 (0,30; 1,33)

Výskyt příhod nefrolitiázy na člověkorok hlášený u pacientů léčených placebem ve studii ILLUMINATE-A je uveden v tabulce 5. Pacienti ve skupině s placebem byli zpočátku randomizováni na placebo pro 6měsíční dvojitě zaslepené období a následně léčeni lumasiranem v rozšiřujících obdobích: 6. až 12. měsíc, 12. až 18. měsíc a 18. až 24. měsíc

**Tabulka 5: Výskyt příhod nefrolitiázy na člověkorok hlášený u pacientů léčených placebem**

Léčba	Časové období	Výskyt (95% CI)
Bez léčby	12 měsíců před souhlasem	0,54 (0,26; 1,13)
Placebo	6měsíční dvojitě zaslepené období	0,66 (0,25; 1,76)
Lumasiran	6. až 12. měsíc	0,16 (0,02; 1,17)
	12. až 18. měsíc	0,67 (0,25; 1,78)
	18. až 24. měsíc	0,00 (0,00; 0,62)

Výsledky medulární nefrokalcinózy hodnocené ultrazvukem ledvin v 6. měsíci a 12. měsíci vůči výchozímu stavu jsou uvedeny v tabulce 6.

**Tabulka 6: ILLUMINATE-A: Pacienti s medulární nefrokalcinózou v 6. měsíci a 12. měsíci vůči výchozímu stavu \***

Časový bod	Léčba (n)	Zlepšení	Beze změny	Zhoršení
6. měsíc	Lumasiran (n=23)	3	20	0
	Placebo (n=12)	0	11	1
12. měsíc	Lumasiran (n=18)	11	4	3
	Placebo/Lumasiran** (n=11)	1	9	1

\* Byli hodnoceni pacienti s ultrazvukem ledvin ve výchozímu stavu a v příslušném časovém bodě.

\*\* Pacienti dostávali placebo po dobu 6 měsíců, poté následovala léčba lumasiranem po dobu 6 měsíců.

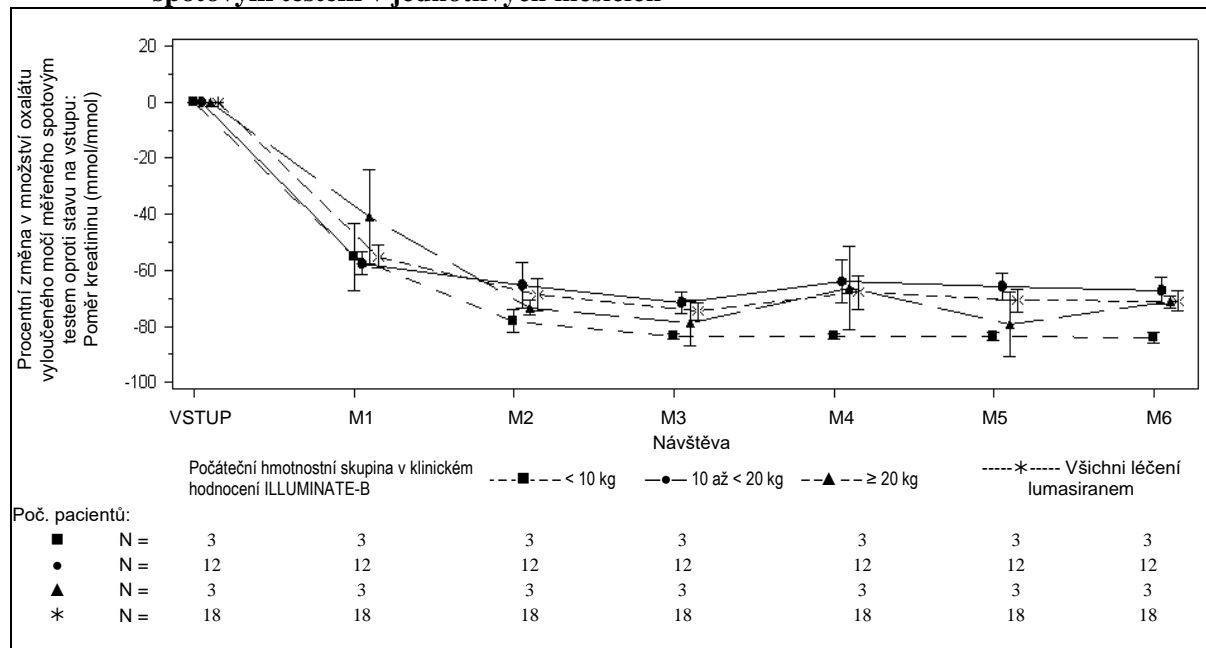
### ILLUMINATE-B

Do probíhající multicentrické klinické studie s jednou skupinou pacientů s PH1 (ILLUMINATE-B) bylo zařazeno celkem 18 pacientů, kteří se v této studii léčili. Do klinické studie byli zařazeni pacienti ve věku méně než 6 let s eGFR > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacientů ve věku 12 a více měsíců a s normální hladinou kreatininu v séru u pacientů ve věku méně než 12 měsíců. V 6měsíční primární analýze, jež se uskutečnila po první dávce, 3 pacienti v době podání první dávky měli hmotnost méně než 10 kg, 12 pacientů mělo hmotnost 10 kg až méně než 20 kg a 3 pacienti měli hmotnost 20 a více kg. Medián věku pacientů byl v době podání první dávky 51,4 měsíců (rozmezí 4,0 až 74,0 měsíců); 55,6 % pacientů bylo ženského pohlaví a 88,9 % pacientů bylo bílé rasy. Medián hodnoty poměru oxalát/kreatinin v moči měřeného spotovým testem na vstupu činil 0,47 mmol/mmol.

V 6. měsíci dosáhli pacienti léčení lumasiranem poklesu poměru oxalát/kreatinin v moči měřeného spotovým testem, tedy primárního sledovaného parametru, o 72,0 % oproti stavu na vstupu (95% CI:

66,4; 77,5) (zprůměrováno za 3.–6. měsíc). Lumasiran se poжил s rychlým a setrvalým poklesem poměru oxalát/kreatinin v moči měřeného spotovým testem (obr. 3), přičemž tento pokles byl ve všech hmotnostních skupinách podobný. Procentní pokles ve vylučování oxalátu močí byl zachován při pokračující léčbě lumasiranem až do 12. měsíce a odpovídal údajům z klinické studie ILLUMINATE-A.

**Obrázek 3: ILLUMINATE-B: Procentní změna v poměru oxalát/kreatinin v moči měřeném spotovým testem v jednotlivých měsících**



V 6. měsíci dosáhlo devět z 18 pacientů téměř normalizovaného poměru oxalát/kreatinin v moči měřeného spotovým testem ( $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ), včetně 1 pacienta, jehož poměr se plně normalizoval ( $\leq \text{ULN}$ ). Ve 12. měsíci deset z 18 pacientů dosáhlo téměř normalizovaného poměru oxalát/kreatinin v moči, měřeného spotovým testem ( $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ), včetně 2 pacientů, jejichž poměr se plně normalizoval ( $\leq \text{ULN}$ ).

Kromě toho bylo oproti stavu na vstupu do 6. měsíce (průměr za 3.–6. měsíc) pozorováno snížení střední hladiny oxalátu v plazmě o 32,1 % (95% CI: 23,9; 39,5). Snížené hladiny oxalátu v plazmě pozorované v období primární analýzy zůstaly zachovány při pokračující léčbě lumasiranem. eGFR zůstala s pokračujícím dávkováním stabilní u všech pacientů.

Výskyt příhod nefrolitiázy na člověkorok hlášený ve 12měsíčním období před udělením souhlasu byl 0,24 (95% CI: 0,09; 0,63) a během 6měsíčního období primární analýzy 0,24 (95% CI: 0,06; 0,96). Výskyt příhod od 6. měsíce do 12. měsíce byl 0,12 (95% CI: 0,02; 0,84).

Výsledky medulární nefrokalcinózy hodnocené ultrazvukem ledvin v 6. měsíci a 12. měsíci vůči výchozímu stavu jsou uvedeny v tabulce 7.

**Tabulka 7: ILLUMINATE-B: Pacienti s medulární nefrokalcinózou v 6. měsíci a 12. měsíci vůči výchozímu stavu\***

Časový bod	Zlepšení (n)	Beze změny	Zhoršení
6. měsíc (n=18)	8	10	0
12. měsíc (n=17)	11	6	0

\*Byli hodnoceni pacienti s ultrazvukem ledvin ve výchozím stavu a příslušném časovém bodě.

## ILLUMINATE-C

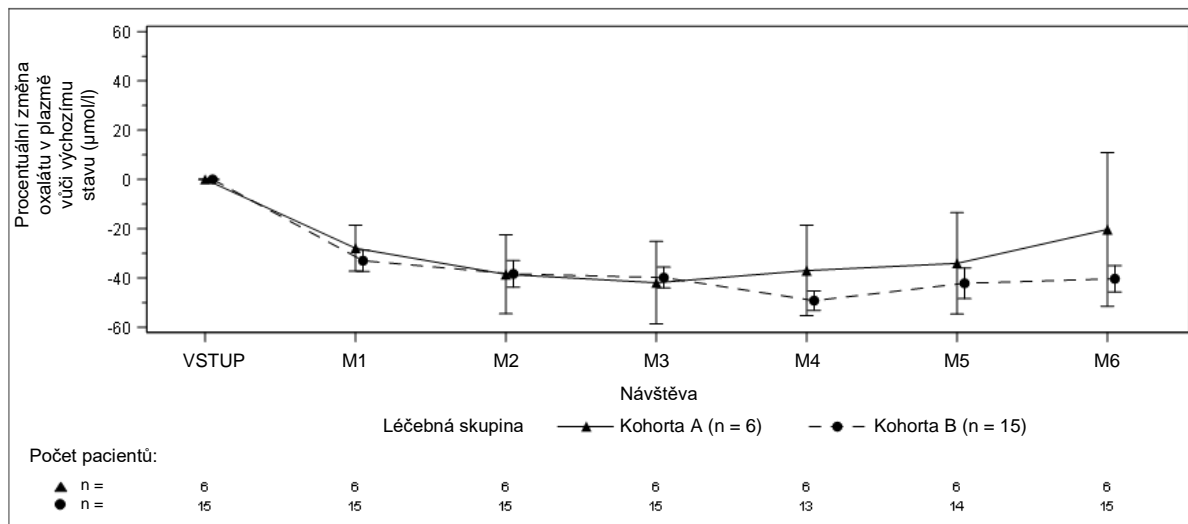
Celkem 21 pacientů bylo zařazeno a léčeno lumasiranem v průběžné, jednoramenné, multicentrické studii hodnotící pacienty s PH1 a pokročilým onemocněním ledvin ( $eGFR \leq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacientů ve věku 12 měsíců a starších a zvýšený kreatinin v séru u pacientů mladších 12 měsíců), včetně pacientů na hemodialýze. ILLUMINATE-C zahrnuje 2 kohorty: kohortu A tvoří 6 pacientů, kteří nevyžadovali dialýzu v době zařazení do studie, a kohorta B zahrnuje 15 pacientů, kteří byli na stabilním režimu hemodialýzy. Pacienti dostávali doporučený režim dávkování lumasiranu podle tělesné hmotnosti (viz bod 4.2).

Medián věku pacientů u první dávky byl 8,9 roků (rozsah 0 až 59 let), 57,1 % byli muži a 76,2 % byli běloši. U pacientů v kohortě A byla střední hladina oxalátu v plazmě 57,94  $\mu$ mol/l. U pacientů v kohortě B byla střední hladina oxalátu v plazmě 103,65  $\mu$ mol/l.

Primárním cílovým parametrem studie byla procentuální změna oxalátu v plazmě od výchozího stavu do 6. měsíce (průměr od 3. měsíce do 6. měsíce) pro kohortu A (n = 6) a procentuální změna oxalátu v plazmě před dialýzou od výchozího stavu do 6. měsíce (průměr od 3. měsíce do 6. měsíce) pro kohortu B (n = 15).

Během 6měsíčního období primární analýzy vykázali pacienti v obou kohortách snížení oxalátu v plazmě již k 1. měsíci. Procentuální změna od výchozího stavu do 6. měsíce (průměr od 3. měsíce do 6. měsíce) plazmatických hladin oxalátu pro kohortu A byl průměrný rozdíl stanovený metodou nejmenších čtverců -33,3 % (95% CI: -81,82; 15,16) a pro kohortu B byl průměrný rozdíl stanovený metodou nejmenších čtverců -42,4 % (95% CI: -50,71; -34,15)

**Obrázek 4: ILLUMINATE-C: Procentuální změna oxalátu v plazmě od výchozího bodu ( $\mu$ mol/l) při každé návštěvě během období primární analýzy**



Výsledky jsou vyneseny jako průměr ( $\pm$ SEM) procentuální změny vůči výchozímu stavu.

Zkratky: M = měsíc; SEM = směrodatná odchylka průměru.

Pro kohortu A je výchozí stav definován jako průměr všech vzorků oxalátu v plazmě odebraných před první dávkou lumasiranu; pro kohortu B je výchozí stav definován jako poslední čtyři vzorky oxalátu v plazmě odebrané před první dávkou lumasiranu. V kohortě B se využívají pouze vzorky před dialýzou.

V kohortě A byla průměrná (SD)  $eGFR$  19,85 (9,6) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ve výchozím stavu a 16,43 (9,8) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> v 6. měsíci.

Výskyt příhod nefrolitiázy na člověkorok hlášený v 12měsíčním období před udělením souhlasu pro kohortu A a během 6měsíčního období primární analýzy byl 3,20 (95% CI: 1,96; 5,22), resp. 1,48 (95% CI: 0,55; 3,92).

## Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Oxlumio u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s hyperoxalurií (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Po subkutánním podání se lumasiran rychle absorbuje s mediánem doby (rozmezí) do dosažení maximální plazmatické koncentrace ( $t_{max}$ ) 4,0 (0,5 až 12,0) hodiny. U dětí a dospělých s PH1 s hmotností  $\geq 20$  kg dosahovaly vrcholové koncentrace lumasiranu v plazmě ( $C_{max}$ ) a plocha pod křivkou koncentrace od času nula do poslední měřitelné koncentrace ( $AUC_{0-last}$ ) po podání doporučené dávky 3 mg lumasiranu na 1 kg tělesné hmotnosti hodnoty 529 (205 až 1 130) ng/ml, resp. 7 400 (2 890 až 10 700) ng·h/ml. U dětí s hmotností menší než 20 kg činily hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{0-last}$  lumasiranu po podání doporučené dávky 6 mg lumasiranu na 1 kg tělesné hmotnosti 912 (523 až 1 760) ng/ml, resp. 7 960 (5 920 až 13 300) ng·h/ml. Koncentrace lumasiranu byly měřitelné do 24 až 48 hodin po podání dávky.

### Distribuce

Ve vzorcích plazmy zdravých dospělých jedinců je vazba lumasiranu v klinicky významných koncentracích na proteiny střední až vysoká (77 až 85 %). U dospělých pacientů s PH1 je populační odhad pro centrální zdánlivý distribuční objem ( $V_{dF}$ ) lumasiranu 4,9 l. Lumasiran se po subkutánním podání distribuuje primárně do jater.

### Biotransformace

Lumasiran je metabolizován endo- a exonukleázami na oligonukleotidy kratších délek. Studie *in vitro* ukazují, že lumasiran nepodléhá metabolismu pomocí enzymů CYP450.

### Eliminace

Podle sdružených údajů o zdravých subjektech a pacientech s PH1 ve věku  $> 6$  let se lumasiran z plazmy eliminuje primárně hepatálním vychytáváním, přičemž pouhých 7 až 26 % podané dávky se vylučuje močí jako lumarisan. Střední (%CV) terminální plazmatický poločas lumasiranu činí 5,2 (47,0 %) hodin. Populační odhad pro zjevnou plazmatickou clearance byl u typického dospělého o tělesné hmotnosti 70 kg 26,5 l/h. Střední renální clearance lumasiranu byla nevýznamná a u pediatrických a dospělých pacientů s PH1 se pohybovala v rozmezí od 2,0 do 3,4 l/h.

### Linearita/nelinearita

Lumasiran po jednorázových subkutánních dávkách v rozmezí od 0,3 mg do 6 mg/kg a po opakovaných dávkách 1 a 3 mg/kg jednou za měsíc nebo 3 mg/kg jednou za čtvrtletí vykazoval lineární až mírně nelineární, časově závislou farmakokinetiku v plazmě. Opakované podávání jednou měsíčně nebo jednou čtvrtletně nevedlo ke kumulaci lumasiranu v plazmě.

### Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Plazmatické koncentrace lumasiranu neodrážejí rozsah ani trvání farmakodynamického účinku lumasiranu. Rychlé a cílené vychytávání lumasiranu játry vede k rychlému poklesu koncentrací v plazmě. V játrech lumasiran vykazuje dlouhý poločas, což vede k zachování farmakodynamického účinku v průběhu měsíčního nebo čtvrtletního intervalu mezi podáním dávek.

## Interakce

In vitro studie naznačují, že lumasiran není substrátem ani inhibitorem enzymů cytochromu P450 (CYP). Předpokládá se, že lumasiran nebude působit jako inhibitor ani induktor enzymů CYP ani modulovat aktivitu lékových transportérů.

## Zvláštní populace

### Starší pacienti

U pacientů ve věku  $\geq 65$  let nebyly provedeny žádné studie. Ve farmakokinetice lumasiranu nebyl věk významnou kovariátou.

### Pohlaví a rasa

V klinických studiích nebyl pozorován žádný rozdíl v expozici nebo farmakodynamice lumasiranu na základě pohlaví nebo rasy.

### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné studie (viz bod 4.2). Omezené údaje o farmakokinetice u pacientů s mírnou a přechodně zvýšenou hladinou celkového bilirubinu (celkový bilirubin  $> 1,0$  až  $1,5 \times \text{ULN}$ ) vykazovaly srovnatelnou plazmatickou expozici lumasiranu a podobnou farmakodynamiku jako u pacientů s normální funkcí jater. Publikovaná literatura ukazuje nižší expresi receptorů asialoglykoproteinu v játrech, tj. receptorů zodpovědných za absorpci lumasiranu, u pacientů s poruchou funkce jater. Neklinická data však naznačují, že to nemusí mít vliv na absorpci játry nebo na farmakokinetiku při terapeutických dávkách. Klinická relevance těchto dat je neznámá.

### Porucha funkce ledvin

Pacienti s mírnou poruchou funkce ledvin (eGFR 60 až  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vykazovali srovnatelnou plazmatickou expozici lumasiranu jako pacienti s normální funkcí ledvin (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 30 až  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) byla hodnota  $C_{\max}$  podobná jako u pacientů s normální funkcí ledvin; podle omezených dat byla hodnota AUC o 25 % vyšší. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15 až  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), pacienty s ESRD (eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), nebo u pacientů na dialýze (viz bod 4.2) byla v rámci jedné váhové kategorie pozorována přechodně 1,8 až 3,6krát vyšší hladina  $C_{\max}$  a 1,6 až 3,1násobné zvýšení  $\text{AUC}_{0-\text{last}}$  (viz bod 5.2). Tato zvýšení byla přechodná, protože koncentrace v plazmě klesly pod hladinu detekce v průběhu 24 až 48 hodin, podobně jako u pacientů bez poruchy funkce ledvin (viz bod 5.2 Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy). Farmakodynamika u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), včetně ESRD (eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), nebo u pacientů na dialýze byla podobná pacientům s normální funkcí ledvin (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz bod 4.2).

### Pediatriká populace

Údaje o dětech mladších 1 roku jsou omezené. U dětí s hmotností  $< 20$  kg byla hodnota  $C_{\max}$  lumasiranu 2krát vyšší vlivem nominálně vyšší dávky 6 mg/kg a rychlejší absorpce. Farmakodynamika lumasiranu byla srovnatelná u pediatrických pacientů (ve věku od 4 měsíců do 17 let) i u dospělých pacientů, a to i přes přechodně zvýšené plazmatické koncentrace u dětí s hmotností  $< 20$  kg, vlivem rychlé a převládající distribuce lumasiranu do jater.

### Tělesná hmotnost

Doporučená rozmezí dávkování vedla k 2krát vyšší hladině  $C_{\max}$  u dětí s hmotností  $< 20$  kg, přičemž AUC byla podobná napříč studovanými tělesnými hmotnostmi (6,2 až 110 kg).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a kancerogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U potkanů, ale ne u opic, byly pozorovány mikroskopické změny v játrech (např. hepatocelulární vakuolace, mitóza a karyomegalie) doprovázené snížením hladin fibrinogenu v plazmě a dalšími laboratorními změnami. Příčina zjevné specifity pro hlodavce zůstává neobjasněna a její relevance pro člověka není jasná.

Lumasiran nevykázal u potkanů žádné nežádoucí účinky na samčí a samičí plodnost ani na pre- a postnatální vývoj. V embryonálně-fetálních vývojových studiích na potkanech a králících byly pozorovány skeletální abnormality, ale až při vyšších násobcích dávky vztažené vůči terapeutické expozici pro člověka. Hladiny NOAEL byly přibližně 20 až 70krát vyšší (na základě měsíčních expozic).

Studie toxicity ke stanovení rozmezí dávek prováděná s novorozenými potkany neprokázala zvýšenou citlivost vyvíjejících se potkanů vůči toxikologickým či farmakologickým účinkům lumasiranu při 2násobné expozici v porovnání s humánními expozicemi (na základě měsíčních expozic).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Hydroxid sodný (na úpravu pH)  
Kyselina fosforečná (na úpravu pH)  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Po otevření injekční lahvičky je třeba léčivý přípravek použít okamžitě.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Skleněná injekční lahvička s pryžovou zátkou potaženou fluoropolymerem a hliníkovým odtrhávacím (flip-off) těsnicím uzávěrem. Jedna injekční lahvička obsahuje 0,5 ml injekčního roztoku.

Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Tento léčivý přípravek je připraven k použití a je určen pouze k jednorázovému použití.

Pouze k subkutánnímu podání

- Před podáním si musíte připravit pomůcky, které nejsou součástí balení a které jsou potřebné pro aplikaci léku. Mezi ně patří sterilní injekční stříkačka (0,3 ml, 1 ml nebo 3 ml), jehla o rozměru 18 G a jehla o rozměru 25 G až 31 G.
- Požadovaný objem přípravku Oxlumo je třeba vypočítat na základě doporučené dávky založené na hmotnosti (viz bod 4.2).
- Přípravek Oxlumo z injekční lahvičky je nutno natáhnout pomocí jehly velikosti 18 G. Injekční lahvičku je nutno držet ve svislé nebo mírně nakloněné poloze; zajistěte, aby plochý okraj jehly směřoval dolů.
- Pro objemy do 0,3 ml se doporučuje sterilní 0,3ml stříkačka.
- Léčivý přípravek musí být podáván pomocí sterilní jehly určené k subkutánnímu injekčnímu podání o velikosti 25–31 G a délce 13 mm nebo 16 mm.
- Poznámka: Tento léčivý přípravek se nesmí natahovat do jehly o velikosti 25 G až 31 G.
- Injekční stříkačky, přenosové jehly a injekční jehly použijte pouze jednou.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/20/1496/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. listopadu 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ  
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**



## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje sodnou sůl lumasiranu v ekvivalentním množství 189 mg lumasiranu.

Jedna injekční lahvička obsahuje 94,5 mg lumasiranu v 0,5 ml.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Hydroxid sodný

Kyselina fosforečná

Voda pro injekci

Další informace naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok

94,5 mg/0,5 ml

1 injekční lahvička

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.  
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1496/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Oxlumo

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

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

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Subkutánní podání

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

94,5 mg/0,5 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injekční roztok** lumasiran

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Oxlumo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Oxlumo podán
3. Jak se přípravek Oxlumo podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Oxlumo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Oxlumo a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Oxlumo**

Přípravek Oxlumo obsahuje léčivou látku lumasiran.

##### **K čemu se přípravek Oxlumo používá**

Oxlumo se používá k léčbě primární hyperoxalurie typu 1 (PH1) u dospělých a dětí všeho věku.

##### **Co je PH1**

PH1 je vzácné onemocnění, při němž játra vytvářejí nadbytek látky nazývané oxalát. Ledviny oxalát odstraňují z těla a ten je pak vyloučen močí. U pacientů s PH1 se oxalát v ledvinách může usazovat a tvořit ledvinové kameny a může tak způsobit, že ledvina nepracuje tak, jak by měla. Usazeniny oxalátu mohou rovněž poškozovat další části těla, jako jsou oči, srdce, kůže a kosti. Tento stav se označuje jako oxalóza.

##### **Jak přípravek Oxlumo účinkuje**

Lumasiran, léčivá látka přípravku Oxlumo, snižuje množství enzymu glykolát oxidázy, která se tvoří v játrech. Glykolát oxidáza je jedním z enzymů podílejících se na tvorbě oxalátu. Snižování množství tohoto enzymu vede k tomu, že játra produkují méně oxalátu a hladiny oxalátu v moči a krvi se sníží. To může napomoci zmírnit následky tohoto onemocnění.



## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Oxlumo podán**

### **Přípravek Oxlumo Vám nesmí být podán:**

- jestliže máte silnou alergii na lumasiran nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

### **Upozornění a opatření**

Předtím, než Vám bude tento přípravek podán, se poradte se svým lékařem.

Váš lékař u Vás může sledovat známky metabolické acidózy (hromadění kyseliny v těle), pokud máte těžkou poruchu funkce ledvin.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Oxlumo**

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

### **Těhotenství**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek používat. Po zvážení očekávaného přínosu pro vaše zdraví a rizika pro vaše nenarozené dítě Váš lékař rozhodne, zda byste měla užívat Oxlumo.

### **Kojení**

Tento lék může přejít do mateřského mléka a může tak ovlivnit Vaše dítě. Pokud kojíte, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Váš lékař Vám pomůže při rozhodování o tom, zda přestat kojit, nebo ukončit léčbu.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Je nepravděpodobné, že by tento přípravek měl jakýkoliv vliv na schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek Oxlumo obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v ml, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

## **3. Jak se přípravek Oxlumo podává**

### **Kolik přípravku Oxlumo se podává**

Váš lékař stanoví, kolik léku Vám má být podáno. Dávka bude záviset na tom, kolik vážíte. Bude-li se Vaše hmotnost měnit, lékař Vám podle toho dávku upraví.

První (tzv. nasyčovací) dávky budete dostávat jednou za měsíc v celkovém počtu 3 dávek. Poté, počínaje jeden měsíc po poslední nasyčovací dávce, budete v léčbě pokračovat udržovacími dávkami.

#### Tělesná hmotnost do 10 kg

- Nasycovací dávky: 6 mg na 1 kg tělesné hmotnosti; podává se jednou za měsíc v celkovém počtu 3 dávek.
- Udržovací dávky: 3 mg na 1 kg tělesné hmotnosti; podává se jednou za měsíc, počínaje jeden měsíc po poslední nasycovací dávce.

#### Tělesná hmotnost od 10 kg do méně než 20 kg

- Nasycovací dávky: 6 mg na 1 kg tělesné hmotnosti; podává se jednou za měsíc v celkovém počtu 3 dávek.
- Udržovací dávky: 6 mg na 1 kg tělesné hmotnosti; podává se jednou za 3 měsíce, počínaje jeden měsíc po poslední nasycovací dávce.

#### Tělesná hmotnost 20 a více kg

- Nasycovací dávky: 3 mg na 1 kg tělesné hmotnosti; podává se jednou za měsíc v celkovém počtu 3 dávek.
- Udržovací dávky: 3 mg na 1 kg tělesné hmotnosti; podává se jednou za 3 měsíce, počínaje jeden měsíc po poslední nasycovací dávce.

### **Jak se přípravek Oxlumo podává**

Tento přípravek Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra.

- Přípravek se podává injekcí pod kůži (subkutánně) do břišní oblasti (do břicha), nebo v některých případech do horní části paže nebo do stehna. Injekci dostanete pokaždé do jiného místa.
- V závislosti na dávce může vzniknout potřeba podat několik podkožních injekcí.
- Váš lékař nebo sestra nebudou injekci podávat do míst na pokožce, která jsou zjizvená, zarudlá, zanícená nebo oteklá.

### **Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Oxlumo, než je vhodné**

V nepravděpodobném případě, kdy by Vám lékař nebo zdravotní sestra podali příliš mnoho léku (předávkování), vyšetří Vás z hlediska nežádoucích účinků.

### **Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Oxlumo**

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Oxlumo, co nejdříve se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou o tom, kdy máte dostat příští dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Během léčby přípravkem Oxlumo se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

**Velmi časté:** mohou postihnout více než 1 člověka z 10

- Zarudnutí, bolest, svědění, otok, nepříjemný pocit, změny zbarvení, zbytnění, zatvrdnutí, vyrážka, podlitina nebo olupování kůže v místě injekce (reakce v místě vpichu).
- Bolest žaludku nebo žaludeční obtíže (bolest břicha)

## Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Oxlumo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek je určen pouze k jednorázovému použití. Lahvičku použijte ihned po jejím otevření.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Lékař nebo zdravotní sestra zlikvidují veškeré přípravky, které se již nebudou používat. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Oxlumo obsahuje

- Léčivou látkou je lumasiran.
- Jedna injekční lahvička obsahuje sodnou sůl lumasiranu, což odpovídá 94,5 mg lumasiranu.
- Dalšími složkami jsou voda pro injekci, hydroxid sodný a kyselina fosforečná (viz "Oxlumo obsahuje sodík" v bodě 2).

### Jak přípravek Oxlumo vypadá a co obsahuje toto balení

Tento přípravek je čirý, bezbarvý až žlutý injekční roztok k podkožnímu podání.

Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku obsahující 0,5 ml roztoku určenou k jednorázovému použití.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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**

Alnylam Czech s.r.o.  
Tel: 800 050 450 (+420 234 092 195)  
medinfo@alnylam.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

**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 5813 652  
medinfo@genesishpharmagroup.com

**Ireland**

Alnylam Netherlands B.V.  
Tel: 1800 924260 (+353 818 882213)  
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

**Portugal**

Alnylam Portugal  
Tel: 707201512 (+351 707502642)  
medinfo@alnylam.com

**România**

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

**Slovenija**

Genesis Pharma Adriatic d.o.o  
Tel: +385 1 5813 652  
medinfo@genesishpharmagroup.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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Alnylam UK Ltd.  
Tel: 08001412569 (+44 1628 878592)  
medinfo@alnylam.com

**Eesti, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország, Polska, Slovenská republika**

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

## Tato příbalová informace byla naposledy revidována

### Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

#### Návod k použití

Pouze k subkutánnímu podání.

- Připravte si pomůcky, které nejsou součástí balení a které jsou potřebné pro aplikaci léku. Mezi ně patří sterilní injekční stříkačka (0,3 ml, 1 ml nebo 3 ml), jehla o rozměru 18 G a jehla o rozměru 25 G až 31 G.
- Vypočítejte požadovaný objem přípravku Oxlumo na základě doporučené dávky založené na tělesné hmotnosti. Pokud je dávka vyšší než 0,5 ml, budete potřebovat více injekčních lahviček. Maximální přijatelný objem jedné injekce, která má být podána, je 1,5 ml. Pokud je potřeba více než 1,5 ml budete muset podat více než jednu subkutánní injekci.
- Chcete-li natáhnout přípravek Oxlumo do injekční stříkačky, přidržte injekční lahvičku ve svislé nebo mírně nakloněné poloze a zajistěte, aby plochý okraj jehly směřoval dolů.
- Injekční stříkačku držte tak, aby jehla směřovala nahoru, a prstem na injekční stříkačku poklepejte, aby případné bubliny vystoupaly nahoru. Jakmile jsou bubliny nahoře, jemně zatlačte na píst a vytlačte je z injekční stříkačky ven. Zkontrolujte, zda je v injekční stříkačce správné množství přípravku.
- Lék podávejte pomocí sterilní jehly určené k subkutánnímu injekčnímu podání o velikosti 25-31 G a délce 13 mm nebo 16 mm. Pro objemy do 0,3 ml se doporučuje sterilní 0,3ml injekční stříkačka.
- Poznámka: Nenatahujte lék do jehly o rozměru 25 G až 31 G. Používáte-li 0,3ml (inzulinové) injekční stříkačky, bubliny z nich nevytlačujte.
- Injekce lze podávat do oblasti břicha, nadloktí nebo stehen. Místa vpichu je třeba střídát. Neaplikujte injekci do zjizvené tkáně nebo oblastí, které jsou zarudlé, zanícené nebo zduřelé.
- Poznámka: Při aplikaci subkutánních injekcí do břicha vynechte kruhovou oblast kolem pupku o průměru 2,0 cm.
- Alkoholovým tamponem očistěte místo, do kterého plánujete aplikovat injekci a vyčkejte, dokud toto místo zcela neoschne.
- Ujistěte se, že provádíte správnou techniku injekční aplikace. Neaplikujte injekci do žíly nebo svalu.
- Vpíchněte jehlu pod pravým úhlem (90 stupňů), aby byla injekce aplikována těsně pod kůži. U pacientů s malou vrstvou podkožní tkáně je třeba jehlu zavést pod úhlem 45 stupňů.
- Při propichování pokožky netlačte na píst. Jakmile je jehla zasunuta pod kůži, uvolněte sevřenou kůži a pomalu a rovnoměrně aplikujte dávku. Po podání léku napočítejte alespoň do 5 sekund a až poté vytáhněte jehlu z kůže. Podle potřeby lehce přitlačte gázu nebo bavlněný tampon na místo vpichu. Nenasazujte kryt jehly nazpět.
- Poznámka: Po zavedení jehly neaspirujte, abyste předešli poškození tkáně, tvorbě hematomu a pohmoždění.
- Pokud je pro jednu dávku přípravku Oxlumo potřeba více než jedna injekce, místa vpichu se musí nacházet nejméně 2 cm od sebe.
- Injekční lahvičku použijte pouze jednou. Po injekčním podání dávky zlikvidujte jakýkoli nepoužitý lék přítomný v injekční lahvičce podle místních předpisů.
- Injekční stříkačky, přenosové jehly a injekční jehly použijte pouze jednou. Veškeré použité injekční stříkačky a jehly zlikvidujte v souladu s místními předpisy.