

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Oxluimo 94,5 mg/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος περιέχει νατριούχο lumasiran ισοδύναμο με 189 mg lumasiran.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 94,5 mg lumasiran στα 0,5 ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο διάλυμα (pH περίπου 7, ωσμωμοριακότητα 210 έως 390 mOsm/kg).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Oxluimo ενδείκνυται για τη θεραπεία της πρωτοπαθούς υπεροξαλουρίας 1 (PH1) σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό έμπειρο στη διαχείριση της υπεροξαλουρίας.

Δοσολογία

Το Oxluimo χορηγείται με υποδόρια ένεση. Η συνιστώμενη δόση του Oxluimo αποτελείται από δόσεις φόρτισης χορηγούμενες μία φορά κάθε μήνα επί 3 μήνες, ακολουθούμενες από δόσεις συντήρησης, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1. Η χορήγηση της δόσης βασίζεται στο σωματικό βάρος.

Η δόση για τον ασθενή (σε mg) και ο όγκος (σε ml) θα πρέπει να υπολογίζονται ως εξής:

Σωματικό βάρος ασθενούς (kg) × δόση (mg/kg) = συνολική ποσότητα (mg) του φαρμακευτικού προϊόντος που πρέπει να χορηγηθεί.

Συνολική ποσότητα (mg) διηρημένη ανά συγκέντρωση (189 mg/ml) = συνολικός όγκος του φαρμακευτικού προϊόντος (ml) που πρέπει να ενεθεί.

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα του Oxlumo με βάση το σωματικό βάρος

Σωματικό βάρος	Δόση φόρτισης	Δόση συντήρησης (η δόση συντήρηση θα πρέπει να ξεκινά έναν μήνα μετά την τελευταία δόση φόρτισης)
κάτω από 10 kg	6 mg/kg μία φορά τον μήνα επί 3 μήνες	3 mg/kg μία φορά τον μήνα
10 kg έως κάτω από 20 kg	6 mg/kg μία φορά τον μήνα επί 3 μήνες	6 mg/kg μία φορά κάθε 3 μήνες (τριμηνιαίως)
20 kg και πάνω	3 mg/kg μία φορά τον μήνα επί 3 μήνες	3 mg/kg μία φορά κάθε 3 μήνες (τριμηνιαίως)

Παράλειψη δόσης

Εάν καθυστερήσει ή παραλειφθεί μια δόση, η θεραπεία θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό. Η μηνιαία ή τριμηνιαία χορήγηση δόσης που συνταγογραφήθηκε θα πρέπει να συνεχίζεται από την πιο πρόσφατη δόση που χορηγήθηκε.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Oxlumo δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με παροδική αύξηση της ολικής χολερυθρίνης (ολική χολερυθρίνη $>1,0$ έως $1,5 \times \text{ΑΦΟ}$) (βλ. παράγραφο 5.2). Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με μέτριας ή σοβαρής μορφής ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια [εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) 60 έως $<90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$] ή μέτρια (eGFR 30 έως $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρής μορφής νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 15 έως $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), νεφρική νόσο τελικού σταδίου (eGFR $<15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ή οι οποίοι κάνουν αιμοκάθαρση. Η παρακολούθηση της ασφάλειας είναι εγγυημένη κατά τη θεραπεία ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία σοβαρής μορφής ή τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ασθενείς ηλικίας κάτω του 1 έτους, υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Μόνο για υποδόρια χρήση.

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν παρέχεται ως διάλυμα έτοιμο προς χρήση σε φιαλίδιο μίας χρήσης.

- Ο απαιτούμενος όγκος του Oxlumo θα πρέπει να υπολογίζεται βάσει της συνιστώμενης δόσης ανάλογα με το βάρος, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.
- Αν η δόση είναι μεγαλύτερη από 0,5 ml (94,5 mg), θα χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια.
- Ο μέγιστος αποδεκτός όγκος μιας εφάπαξ ένεσης είναι 1,5 ml. Οι δόσεις στις οποίες απαιτούνται περισσότερα από 1,5 ml θα πρέπει να χορηγούνται ως πολλές ενέσεις (η συνολική δόση θα είναι διηρημένη ισομερώς μεταξύ των συρίγγων, με κάθε ένεση να περιέχει περίπου τον ίδιο όγκο) για να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο ενόχλησης της θέσης της ένεσης λόγω του όγκου της ένεσης.

- Το να έλθει το φαρμακευτικό προϊόν στο άκρο της βελόνας προτού εισαχθεί η βελόνα στον υποδόριο χώρο θα πρέπει να αποφεύγεται.
- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να εγγέεται υποδόρια στην κοιλιά, στους βραχίονες ή στους μηρούς.
- Για τις επακόλουθες ενέσεις ή δόσεις, συνιστάται η εναλλαγή αυτών των σημείων ένεσης.
- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ουλώδη ιστό ή σε ερυθρές, φλεγμαίνουσες ή οίδηματώδεις περιοχές.

Το Oxilumo θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας. Για οδηγίες σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Σοβαρή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Νεφρική δυσλειτουργία σοβαρής μορφής ή τελικού σταδίου

Η θεραπεία με lumasiran αυξάνει τα επίπεδα του γλυκολικού στο πλάσμα, κάτι που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μεταβολικής οξέωσης ή επιδείνωσης προϋπάρχουσας μεταβολικής οξέωσης σε ασθενείς με νεφρική νόσο σοβαρής μορφής ή τελικού σταδίου. Συνεπώς, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα μεταβολικής οξέωσης.

Ηπατική δυσλειτουργία μέτριας ή σοβαρής μορφής

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μέτριας ή σοβαρής μορφής υπάρχει ενδεχόμενο μείωσης της αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, θα πρέπει να παρακολουθείται η αποτελεσματικότητα σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Έκδοχο (περιεχόμενο νατρίου)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ταυτόχρονη χρήση με πυριδοξίνη

Η ταυτόχρονη χρήση με πυριδοξίνη δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοδυναμική ή τη φαρμακοκινητική του lumasiran.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του lumasiran σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια της κύησης θα μπορούσε να εξεταστεί λαμβάνοντας υπόψη το αναμενόμενο όφελος για την υγεία της γυναίκας και τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το lumasiran απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με το Oxlumo, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του lumasiran στην ανθρώπινη γονιμότητα. Καμία επίδραση δεν έχει ανιχνευθεί στη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών σε μελέτες σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Oxlumo δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε ήταν η αντίδραση της θέσης ένεσης (32%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Παρακάτω παρατίθενται σε πίνακα οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ελήφθησαν από κλινικές μελέτες και σχετίζονται με το lumasiran. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κωδικοποιούνται ως προτιμώμενοι όροι (PT) ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) σύμφωνα με το MedDRA και παρουσιάζονται με βάση τη συχνότητα εμφάνισης. Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών εκφράζεται σύμφωνα με τις ακόλουθες κατηγορίες: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος ^α	Πολύ συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντίδραση της θέσης ένεσης ^β	Πολύ συχνές

^α Περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, δυσφορία στην κοιλιακή χώρα και ευαισθησία στην κοιλιακή χώρα.

^β Περιλαμβάνει αντίδραση της θέσης ένεσης, ερύθημα της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης, κνησμό της θέσης ένεσης, οίδημα της θέσης ένεσης, δυσφορία στη θέση ένεσης, αποχρωματισμό της θέσης ένεσης, μάζα της θέσης ένεσης, σκλήρυνση της θέσης ένεσης, εξάνθημα της θέσης ένεσης, μωλωπισμό της θέσης ένεσης, αιμάτωμα της θέσης ένεσης και απολέπιση της θέσης ένεσης.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες και σε κλινικές μελέτες ανοικτής επισήμανσης, οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης αναφέρθηκαν σε 26 από 81 ασθενείς (32,1%) και παρουσιάστηκαν στο 10% των ενέσεων. Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα ήταν ερύθημα, άλγος, κνησμός και οίδημα. Η πλειονότητα των αντιδράσεων στη θέση ένεσης άρχισαν την ημέρα της χορήγησης, με 7 από τους ασθενείς να παρουσιάζουν αντιδράσεις της θέσης ένεσης που άρχισαν 5 ή περισσότερες

ημέρες μετά τη χορήγηση (συνέβη στο 1,6% των ενέσεων). Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης ήταν γενικώς ήπιες, υποχώρησαν εντός δύο ημερών και δεν κατέληξαν σε διακοπή ή τερματισμό της θεραπείας.

Κοιλιακό άλγος

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, κοιλιακό άλγος αναφέρθηκε σε 1 από τους 13 ασθενείς (7,7%) που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και σε 4 από τους 26 ασθενείς (15,4%) που έλαβαν θεραπεία με lumasiran. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες και στις κλινικές μελέτες ανοικτής επισήμανσης, 17 από τους 81 ασθενείς (21,0%) ανέφεραν κοιλιακό άλγος, το οποίο περιλάμβανε άλγος άνω ή κάτω κοιλιακής χώρας, δυσφορία στην κοιλιακή χώρα ή ευαισθησία στην κοιλιακή χώρα. Τα περισσότερα από τα συμβάντα ήταν ήπια, παροδικά και υποχώρησαν χωρίς θεραπεία. Κανένα δεν προκάλεσε διακοπή της θεραπείας.

Ανοσογονικότητα

Σε ασθενείς με RH1 και σε υγιείς εθελοντές οι οποίοι έλαβαν δόσεις του Oxlumo, 6 από τα 100 άτομα (6,0%) είχαν θετική εξέταση για αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA). Οι τίτλοι των ADA ήταν χαμηλοί και σε γενικές γραμμές παροδικοί, χωρίς επίδραση στα προφίλ αποτελεσματικότητας, ασφάλειας, φαρμακοκινητικής ή φαρμακοδυναμικής του φαρμακευτικού προϊόντος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας του lumasiran ήταν παρόμοιο σε παιδιατρικούς (ηλικίας 4 μηνών έως 17 ετών) και ενήλικες ασθενείς με RH1.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται ο ασθενής να υποβάλλεται σε παρακολούθηση, όπως ενδείκνυται ιατρικά, για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να χορηγείται η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Διάφορα προϊόντα πεπτικής οδού και μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16AX18.

Μηχανισμός δράσης

Το lumasiran είναι ένα μικρό παρεμβαλλόμενο ριβονουκλεϊκό οξύ διπλής έλικας (siRNA), το οποίο μειώνει τα επίπεδα του ενζύμου γλυκολική οξειδάση (GO), στοχεύοντας στο γονίδιο του αγγελιοφόρου ριβονουκλεϊκού οξέος (mRNA) για την υδροξυοξική οξειδάση 1 (HAO1) στα ηπατοκύτταρα, μέσω παρεμβολής στο RNA. Τα μειωμένα επίπεδα του ενζύμου GO μειώνουν την ποσότητα του διαθέσιμου γλυκοξυλικού οξέος, ενός υποστρώματος για την παραγωγή του οξαλικού οξέος. Αυτό οδηγεί σε μείωση των επιπέδων του οξαλικού οξέος στα ούρα και στο πλάσμα, τα οποία αποτελούν τις υποκείμενες αιτίες των εκδηλώσεων της νόσου σε ασθενείς με RH1. Καθώς το ένζυμο GO βρίσκεται αντίθετα από τη ροή του ελαττωματικού ενζύμου αμινοτρανσφεράση

αλανίνης:γλυκοζυλικού οξέος (AGT) το οποίο προκαλεί την PH1, ο μηχανισμός δράσης του lumasiran δεν εξαρτάται από την υποκείμενη μετάλλαξη του γονιδίου *AGXT*.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του lumasiran μελετήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω με PH1 (ILLUMINATE-A) και σε μια κλινική μελέτη μονού σκέλους σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών με PH1 (ILLUMINATE-B).

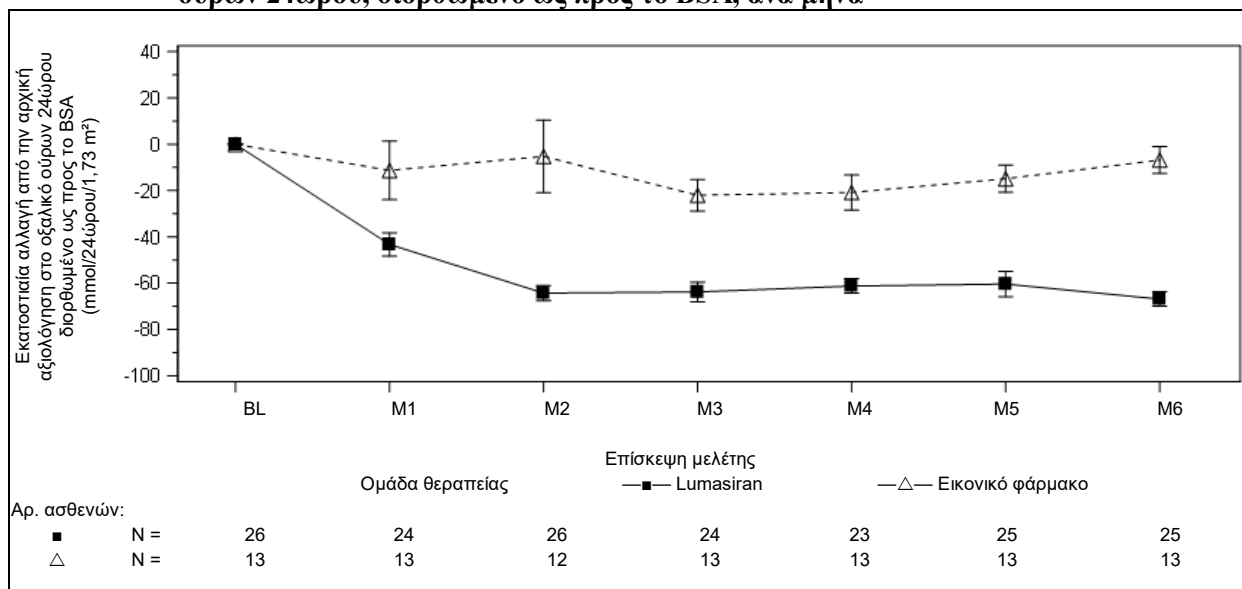
ILLUMINATE-A

Συνολικά 39 ασθενείς με PH1 τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1, ώστε να λάβουν υποδόριες δόσεις lumasiran ή εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια της περιόδου 6 μηνών διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο θεραπείας. Εγγράφηκαν ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m², οι οποίοι έλαβαν 3 δόσεις φόρτισης 3 mg/kg lumasiran ή εικονικού φαρμάκου χορηγούμενου μία φορά το μήνα, ακολουθούμενες από τριμηνιαίες δόσεις συντήρησης 3 mg/kg lumasiran ή εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.2). Μετά την περίοδο 6 μηνών διπλά τυφλής θεραπείας, οι ασθενείς, περιλαμβανομένων και αυτών που αρχικά εκχωρήθηκαν σε εικονικό φάρμακο, εισήλθαν σε μια περίοδο επέκτασης με τη χορήγηση lumasiran.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου 6 μηνών διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο θεραπείας, 26 ασθενείς έλαβαν lumasiran και 13 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η διάμεση ηλικία των ασθενών κατά την πρώτη δόση ήταν 14,9 έτη (εύρος 6,1 έως 61,0 ετών). Ποσοστό 66,7% των ασθενών ήταν άνδρες και 76,9% ήταν λευκοί. Η διάμεση απέκκριση οξαλικού στα ούρα 24-ώρου, διορθωμένη ως προς το εμβαδόν επιφάνειας σώματος (BSA) κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 1,72 mmol/24ώρου/1,73 m², η διάμεση αναλογία οξαλικού:κρεατινίνης κατά την εξέταση κηλίδας ούρων κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 0,21 mmol/mmol και η διάμεση τιμή επιπέδου οξαλικού στο πλάσμα κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 13,1 μmol/l. Συνολικά, 33,3% των ασθενών είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), 48,7% είχαν ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 60 έως <90 ml/min/1,73 m²) και 18% είχαν μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30 έως <60 ml/min/1,73 m²). Από τους ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, 84,6% ανέφεραν ιστορικό συμπτωματικών συμβάντων νεφρολιθίασης και 53,8% ανέφεραν ιστορικό νεφρασβέστωσης κατά την αρχική αξιολόγηση. Τα σκέλη θεραπείας ήταν ισορροπημένα κατά την αρχική αξιολόγηση ως προς την ηλικία, το επίπεδο του οξαλικού ούρων και τον eGFR.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η εκατοστιαία μείωση από την αρχική αξιολόγηση στην απέκκριση του οξαλικού στα ούρα 24-ώρου, διορθωμένη ως προς το BSA και μεσοτιμημένη για τους μήνες 3 έως 6. Το lumasiran σχετίζονταν με στατιστικά σημαντική μείωση στην απέκκριση του οξαλικού στα ούρα 24ώρου, διορθωμένη ως προς το BSA σε τιμή 65,4%, σε σύγκριση με 11,8% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, αντιπροσωπεύοντας μια διαφορά 53,5% (95% CI: 44,8, 62,3, p<0,0001). Σε συμφωνία με το κύριο καταληκτικό σημείο, παρατηρήθηκε μια μείωση της τάξης 60,5% κατά τον μήνα 6 στην αναλογία οξαλικού:κρεατινίνης κατά την εξέταση κηλίδας ούρων στο σκέλος lumasiran σε σύγκριση με αύξηση 8,5% στο σκέλος εικονικού φαρμάκου. Ακόμα, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με lumasiran είχαν ταχεία και παρατεταμένη μείωση στο οξαλικό ούρων 24ώρου, διορθωμένο ως προς το BSA, όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1: ILLUMINATE-A: Εκατοστιαία αλλαγή από την αρχική αξιολόγηση στο οξαλικό ούρων 24ώρου, διορθωμένο ως προς το BSA, ανά μήνα



Συντμήσεις: BL = αρχική αξιολόγηση, BSA = εμβαδόν επιφάνειας σώματος, M = μήνας, SEM = τυπικό σφάλμα μέσης τιμής.

Τα αποτελέσματα σχεδιάζονται ως μέση τιμή (\pm SEM) της εκατοστιαίας αλλαγής από την αρχική αξιολόγηση.

Κατά τον μήνα 6, μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με lumasiran πέτυχε φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα οξαλικού στα ούρα 24-ώρου διορθωμένου ως προς το BSA ($\leq 1,5 \times \text{ΑΦΟ}$), σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: ILLUMINATE-A: Αποτελέσματα δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου κατά τη διάρκεια της περιόδου 6 μηνών διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο θεραπείας

Καταληκτικά σημεία	Lumasiran (N=26)	Εικονικό φάρμακο (N=13)	Διαφορά στη θεραπεία (95% CI)	τιμή-p
Ποσοστό ασθενών με επίπεδα οξαλικού ούρων 24ώρου στο ΑΦΟ ή κάτω από το ΑΦΟ [‡]	0,5 (0,3, 0,7) [§]	0 (0, 0,2) [§]	0,5 (0,2, 0,7) [¶]	0,001 [#]
Ποσοστό των ασθενών με επίπεδα οξαλικού ούρων 24ώρου στο 1,5×ΑΦΟ ή κάτω από 1,5×ΑΦΟ [‡]	0,8 (0,6, 1,0) [§]	0 (0, 0,2) [§]	0,8 (0,5, 0,9) [¶]	<0,0001 [#]
Ποσοστό μείωσης του οξαλικού πλάσματος από την αρχική αξιολόγηση* ^p	39,8 (2,9) [†]	0,3 (4,3) [†]	39,5 (28,9, 50,1)	<0,0001

Συντμήσεις: ΑΦΟ = ανώτερο φυσιολογικό όριο, SEM = τυπικό σφάλμα μέσης τιμής

Τα αποτελέσματα βασίζονται σε προσδιορισμό διαδοχικής φασματομετρίας μάζας με υγρή χρωματογραφία (LC-MS/MS).

* Η εκτίμηση βασίστηκε στη μέση τιμή του μέσου ελαχίστων τετραγώνων της εκατοστιαίας μείωσης κατά τους Μήνες 3, 4, 5 και 6 με χρήση ενός μικτού μοντέλου επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.

[†] Μέσος ελαχίστων τετραγώνων LS (SEM).

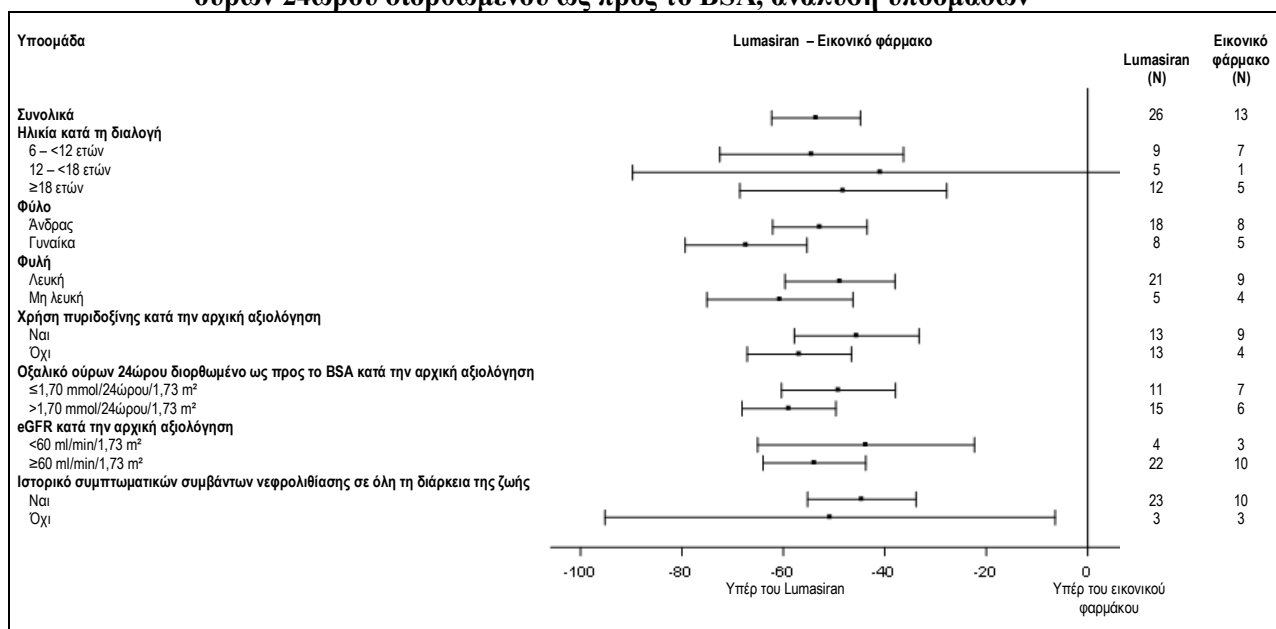
[‡] ΑΦΟ = 0,514 mmol/24ώρου/1,73 m² για το οξαλικό ούρων 24ώρου διορθωμένο ως προς το BSA.

[§] 95% CI με βάση το ακριβές διάστημα εμπιστοσύνης Clopper Pearson.

- [¶] Υπολογίστηκε με χρήση της μεθόδου Newcombe με βάση τη βαθμολογία Wilson.
- [#] Η τιμή p βασίζεται σε δοκιμασία Cochran–Mantel–Haenszel στρωματοποιημένη ανάλογα με το οξαλικό ούρων 24ώρου διορθωμένο ως προς το BSA κατά την αρχική αξιολόγηση ($\leq 1,70$ έναντι $>1,70$ mmol/24ώρου/1,73 m²).
- [▷] Αναλύθηκε σε 23 ασθενείς που έλαβαν lumasiran και σε 10 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και οι οποίοι είχαν επίπεδα κατά την αρχική αξιολόγηση που επέτρεπαν την επίτευξη της μείωσης.

Η μείωση του οξαλικού ούρων 24-ώρου διορθωμένου ως προς το BSA από την αρχική αξιολόγηση σε ασθενείς με PH1 που έλαβαν lumasiran σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν παρόμοια σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που περιλαμβάνουν την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τη νεφρική δυσλειτουργία, τη χορήγηση πυριδοξίνης (βιταμίνης B₆) κατά την αρχική αξιολόγηση και το ιστορικό συμπτωματικών συμβάντων νεφρολιθίαςης (Εικόνα 2).

Εικόνα 2: ILLUMINATE-A: Εκατοστιαία αλλαγή από την αρχική αξιολόγηση στο οξαλικό ούρων 24ώρου διορθωμένου ως προς το BSA, ανάλυση υποομάδων



Τα μειωμένα επίπεδα οξαλικού που παρατηρήθηκαν κατά τη διπλά τυφλή περίοδο διατηρήθηκαν έως τους 12 μήνες κατά τη διάρκεια της περιόδου επέκτασης της μελέτης.

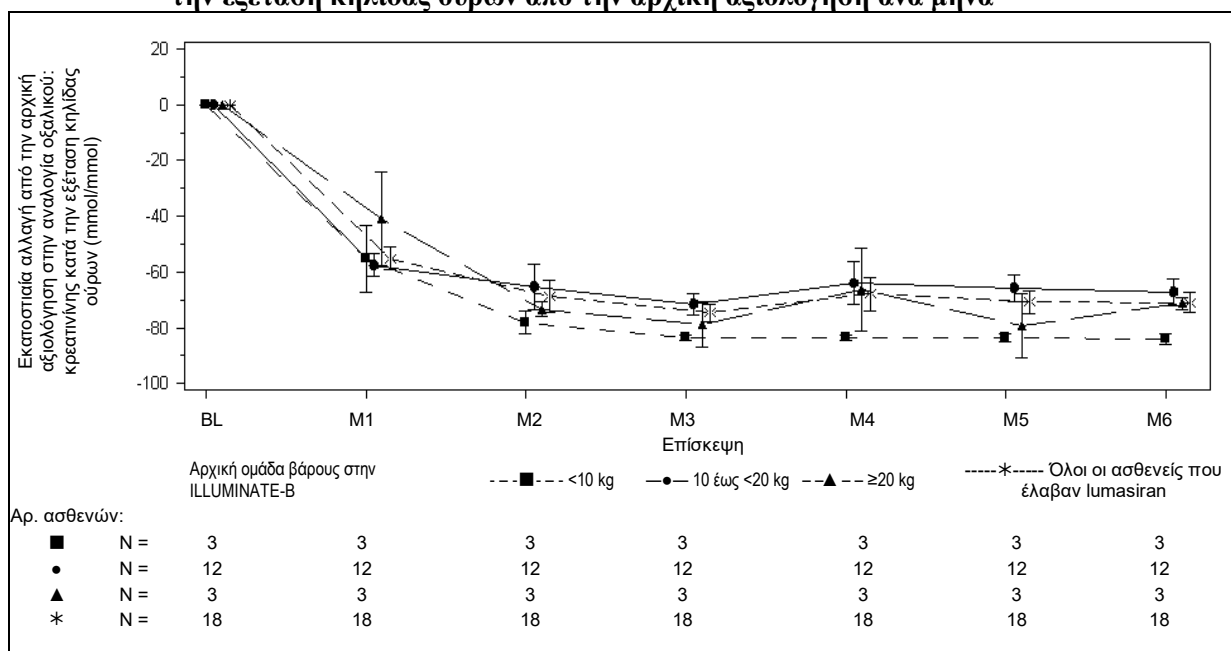
Το eGFR και τα συμβάντα νεφρολιθίαςης (αναφέρονται ανά συμβάντα ανά 100 άτομα-ημέρες) εκτιμήθηκαν στη διπλά τυφλή περίοδο και στην περίοδο επέκτασης για συνολικά 12 μήνες. Το eGFR παρέμεινε σταθερό στους ασθενείς που έλαβαν lumasiran. Στο σκέλος του lumasiran, το ποσοστό συμβάντων νεφρολιθίαςης που αναφέρθηκε κατά τους 12 μήνες πριν από τη συγκατάθεση ήταν 0,87 (95% CI: 0,70, 1,08). Τα παρατηρούμενα συμβάντα κατά τη διπλά τυφλή περίοδο και κατά τους πρώτους 6 μήνες της περιόδου επέκτασης ήταν 0,30 (95% CI: 0,17, 0,51) και 0,23 (95% CI: 0,13, 0,43), αντίστοιχα. Στο σκέλος εικονικού φαρμάκου, το ποσοστό των συμβάντων νεφρολιθίαςης που αναφέρθηκε κατά τους 12 μήνες πριν από τη συγκατάθεση ήταν 0,15 (95% CI: 0,07, 0,31) και τα παρατηρούμενα συμβάντα κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου ήταν 0,18 (95% CI: 0,07, 0,48). Κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών θεραπείας με lumasiran κατά την περίοδο επέκτασης, παρατηρήθηκε ποσοστό 0,05 συμβάντων (95% CI: 0,01, 0,32) σε ασθενείς που έλαβαν προηγουμένως εικονικό φάρμακο. Για τη νεφρασβέστωση, διατίθενται τα δεδομένα έως τη διπλά τυφλή περίοδο 6 μηνών. Από τους 34 ασθενείς με υπερηχογράφημα νεφρών κατά την αρχική αξιολόγηση και κατά τον μήνα 6, 3 από τους 22 στην ομάδα του lumasiran είχαν βελτίωση της νεφρασβέστωσης και 1 από τους 12 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρουσίασε επιδείνωση της νεφρασβέστωσης. Κανένας από τους άλλους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με lumasiran (n=19) ή με εικονικό φάρμακο (n=11) δεν παρουσίασε αλλαγή της νεφρασβέστωσης.

ILLUMINATE-B

Συνολικά 18 ασθενείς εντάχθηκαν και έλαβαν θεραπεία με lumasiran σε μια εξελισσόμενη, πολυκεντρική μελέτη ενός σκέλους σε ασθενείς με PH1 (ILLUMINATE-B). Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς κάτω των 6 ετών με eGFR >45 ml/min/1,73 m² σε ασθενείς ηλικίας 12 μηνών και άνω και με φυσιολογική κρεατινίνη ορού σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 μηνών. Κατά την κύρια ανάλυση 6 μηνών, στην πρώτη δόση, 3 ασθενείς είχαν βάρος κάτω από 10 kg, 12 είχαν βάρος 10 kg έως κάτω από 20 kg και 3 είχαν βάρος 20 kg και πάνω. Η διάμεση ηλικία των ασθενών κατά την πρώτη δόση ήταν 51,4 μήνες (εύρος 4,0 έως 74,0 μήνες). Ποσοστό 55,6% ήταν γυναίκες και 88,9% ήταν λευκοί. Η διάμεση αναλογία οξαλικού:κρεατινίνης κατά την εξέταση κηλίδας ούρων κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 0,47 mmol/mmol.

Κατά τον μήνα 6, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με lumasiran πέτυχαν μείωση της τάξης του 72,0% (95% CI: 66,4, 77,5) στην αναλογία οξαλικού:κρεατινίνης κατά την εξέταση κηλίδας ούρων από την αρχική αξιολόγηση (μέση τιμή από τον μήνα 3 έως τον μήνα 6), το κύριο καταληκτικό σημείο. Το lumasiran σχετίζονταν με ταχείες και παρατεταμένες μειώσεις στην αναλογία οξαλικού:κρεατινίνης κατά την εξέταση κηλίδας ούρων (Εικόνα 3), οι οποίες ήταν παρόμοιες σε όλα τα στρώματα σωματικού βάρους. Η εκατοστιαία μείωση στην απέκκριση οξαλικού στα ούρα ήταν σύμφωνη με τα δεδομένα από τη μελέτη ILLUMINATE-A.

Εικόνα 3: ILLUMINATE-B: Εκατοστιαία αλλαγή στην αναλογία οξαλικού:κρεατινίνης κατά την εξέταση κηλίδας ούρων από την αρχική αξιολόγηση ανά μήνα



Εννέα ασθενείς πέτυχαν σχεδόν φυσιολογικές τιμές ($\leq 1,5 \times A\Phi O$), περιλαμβανομένου 1 ασθενούς που πέτυχε φυσιολογικές τιμές ($\leq A\Phi O$) κατά τον μήνα 6 στην αναλογία οξαλικού:κρεατινίνης κατά την εξέταση κηλίδας ούρων.

Ακόμα, από την αρχική αξιολόγηση έως τον μήνα 6 (μέση τιμή από τον μήνα 3 έως τον μήνα 6), παρατηρήθηκε μια μέση μείωση στο οξαλικό πλάσματος της τάξης του 31,7% (95% CI: 23,9, 39,5). Κατά τη διάρκεια της περιόδου 6 μηνών, το eGFR παρέμεινε σταθερό και αναφέρθηκαν 2 συμβάντα νεφρολιθίασης σε 2 ασθενείς μετά την αρχική αξιολόγηση, σε σύγκριση με 4 συμβάντα νεφρολιθίασης σε 3 ασθενείς κατά την περίοδο 12 μηνών πριν από τη συγκατάθεση. Δεκατέσσερις από τους 18 ασθενείς είχαν νεφρασβέστωση κατά την αρχική αξιολόγηση. Τα δεδομένα του υπερηχογραφήματος νεφρών κατά τον μήνα 6 κατέδειξαν βελτίωση σε 8 ασθενείς, περιλαμβανομένων 3 με αμφοτερόπλευρη βελτίωση. Κανένας από τους 18 ασθενείς δεν παρουσίασε νέα εμφάνιση ή επιδείνωση της νεφρασβέστωσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Oxlumio σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην υπεροξαλουρία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Κατόπιν υποδόριας χορήγησης, το lumasiran απορροφάται ταχέως με διάμεσο χρόνο (εύρος) έως την επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (t_{max}) 4,0 (0,5 έως 12,0) ώρες. Σε παιδιά και ενήλικες βάρους ≥ 20 kg με PH1, η μέγιστη συγκέντρωση του lumasiran στο πλάσμα (C_{max}) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης από τον χρόνο μηδέν έως την τελευταία μετρήσιμη συγκέντρωση μετά τη χορήγηση δόσης (AUC_{0-last}) μετά τη συνιστώμενη δόση 3 mg/kg του lumasiran, ήταν 529 (205 έως 1130) ng/ml και 7400 (2890 έως 10.700) ng·ώρα/ml, αντίστοιχα. Σε παιδιά βάρους κάτω των 20 kg, η C_{max} και το AUC_{0-last} του lumasiran μετά τη συνιστώμενη δόση 6 mg/kg του lumasiran ήταν 912 (523 έως 1760) και 7960 (5920 έως 13.300). Οι συγκεντρώσεις του lumasiran ήταν μετρήσιμες, έως τις 24 έως 48 ώρες μετά τη χορήγηση δόσης.

Κατανομή

Σε δείγματα πλάσματος υγιών ενηλίκων, η δέσμευση του lumasiran σε πρωτεΐνες είναι μέτρια έως υψηλή (77 έως 85%) σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Σε έναν ενήλικα ασθενή με PH1, η εκτίμηση πληθυσμού για τον φαινομενικό κεντρικό όγκο κατανομής ($V_{d/F}$) για το lumasiran είναι 4,9 l. Το lumasiran κατανέμεται κυρίως στο ήπαρ μετά από υποδόρια χορήγηση δόσης.

Βιομετασχηματισμός

Το lumasiran μεταβολίζεται από ενδο- και εξω-νουκλεάσες σε ολιγονουκλεοτίδια μικρότερων μηκών. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το lumasiran δεν μεταβολίζεται από τα ένζυμα CYP450.

Αποβολή

Το lumasiran αποβάλλεται κυρίως από το πλάσμα με ηπατική πρόσληψη, ενώ μόνο το 7 έως 26% της χορηγούμενης δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως lumasiran στα συγκεντρωτικά δεδομένα από υγιείς ενήλικες εξεταζόμενους και από ασθενείς με PH1 ηλικίας >6 ετών. Ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής του lumasiran στο πλάσμα (%CV) είναι 5,2 (47,0%) ώρες. Η εκτίμηση πληθυσμού για την φαινομενική κάθαρση πλάσματος ήταν 26,5 l/ώρα για τυπικό ενήλικα βάρους 70 κιλών. Η μέση νεφρική κάθαρση του lumasiran ήταν μικρή και κυμάνθηκε από 2,0 έως 3,4 l/ώρα σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς με PH1.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Το lumasiran παρουσίασε γραμμική έως ελαφρώς μη γραμμική, χρονοεξαρτώμενη φαρμακοκινητική στο πλάσμα μετά από χορήγηση εφάπαξ υποδόριων δόσεων που κυμαίνονταν από 0,3 έως 6 mg/kg και πολλαπλών δόσεων 1 και 3 mg/kg μία φορά τον μήνα ή 3 mg/kg κάθε τρεις μήνες. Δεν υπήρχε συγκέντρωση του lumasiran στο πλάσμα μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης μία φορά τον μήνα ή κάθε τρεις μήνες.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Οι συγκεντρώσεις του lumasiran στο πλάσμα δεν αντανακλούν την έκταση ή τη διάρκεια της φαρμακοδυναμικής δράσης του lumasiran. Η ταχεία και στοχευμένη πρόσληψη του lumasiran από το ήπαρ οδηγεί σε ταχεία μείωση των συγκεντρώσεων του πλάσματος. Στο ήπαρ το lumasiran παρουσιάζει μακρύ χρόνο ημίσειας ζωής που οδηγεί σε διατήρηση της φαρμακοδυναμικής επίδρασης στο μηνιαίο ή τριμηνιαίο χρονικό διάστημα μεταξύ των δόσεων.

Αλληλεπιδράσεις

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το lumasiran δεν αποτελεί υπόστρωμα ή αναστολέα των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP). Το lumasiran δεν αναμένεται να αναστείλει ή να επάγει τα ένζυμα CYP ή να τροποποιήσει τις δράσεις των μεταφορέων των φαρμάκων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών. Η ηλικία δεν ήταν σημαντική συμμεταβλητή στη φαρμακοκινητική του lumasiran.

Φύλο και φυλή

Σε κλινικές μελέτες δεν υπήρξε διαφορά στην έκθεση στο πλάσμα ή στη φαρμακοδυναμική του lumasiran βάσει φύλου ή φυλής.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. ενότητα 4.2). Περιορισμένα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με ήπιες και παροδικές αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης (ολική χολερυθρίνη $>1,0$ έως $1,5 \times \text{ΑΦΟ}$) κατέδειξαν συγκρίσιμη έκθεση στο πλάσμα του lumasiran και παρόμοια φαρμακοδυναμική με αυτή ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η δημοσιευμένη βιβλιογραφία δείχνει χαμηλότερη έκφραση των υποδοχέων της ασιαλογλυκοπρωτεΐνης στο ήπαρ, δηλαδή των υποδοχέων που είναι υπεύθυνοι για την πρόσληψη του lumasiran, σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Μη κλινικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι ενδέχεται να μην επηρεάζει την πρόσληψη από το ήπαρ ή τη φαρμακοδυναμική, σε θεραπευτικές δόσεις. Η κλινική σημασία αυτών των δεδομένων είναι άγνωστη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 60 έως $<90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) είχαν συγκρίσιμη έκθεση στο πλάσμα του lumasiran και παρόμοια φαρμακοδυναμική με αυτή ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30 έως $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) η C_{\max} ήταν παρόμοια με αυτή ασθενών με κανονική νεφρική λειτουργία. Η τιμή AUC ήταν 25% υψηλότερη με βάση περιορισμένα δεδομένα. Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 15 έως $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), νεφρική νόσο τελικού σταδίου (eGFR $<15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ή οι οποίοι κάνουν αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2). Για ασθενείς ESRD σε αιμοκάθαρση, εντός της ίδιας κατηγορίας σωματικού βάρους, παρατηρήθηκε μια παροδική 3- έως 7-πλάσια αύξηση C_{\max} και 2- έως 3,5-πλάσια αύξηση $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ (βλ. παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις). Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώνονται χαμηλότερα από το επίπεδο ανίχνευσης εντός 24 έως 48 ωρών, παρόμοια με τους ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας μικρότερης του 1 έτους είναι περιορισμένα. Σε παιδιά βάρους $<20 \text{ kg}$, η C_{\max} του lumasiran ήταν 2-πλάσια, λόγω της ονομαστικής υψηλότερης δόσης 6-mg/kg και του ταχύτερου ρυθμού απορρόφησης. Η φαρμακοδυναμική του lumasiran ήταν συγκρίσιμη σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 4 μηνών έως 17 ετών) και σε ενήλικες, παρά τις παροδικά υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος σε παιδιά βάρους $<20 \text{ kg}$, λόγω της ταχείας και επικρατέστερης κατανομής του lumasiran στο ήπαρ.

Σωματικό βάρος

Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα απέδωσαν έως 2-πλάσια C_{\max} σε παιδιά $<20 \text{ kg}$ ενώ η AUC ήταν παρόμοια σε όλα τα σωματικά βάρη που μελετήθηκαν (6,2 έως 110 kg).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και γονοτοξικότητας.

Στους αρουραίους, αλλά όχι στις μαϊμούδες, παρατηρήθηκαν μικροσκοπικές αλλοιώσεις στο ήπαρ (π.χ. ηπατοκυτταρική κενοδοπιώδης εκφύλιση, μίτωση και καρνομεγαλία), συνοδευόμενες από μείωση στα επίπεδα ινωδογόνου στο πλάσμα και άλλες αλλοιώσεις στις εργαστηριακές τιμές. Η αιτία για την προφανή ειδικότητα στα τρωκτικά δεν είναι κατανοητή και η συνάφεια για τον άνθρωπο είναι ασαφής.

Το lumasiran δεν κατέδειξε καθόλου ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα σε άρρενα και θήλεα και προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους. Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους και κουνέλια, παρατηρήθηκαν σκελετικές ανωμαλίες, αλλά σε υψηλά πολλαπλάσια τιμές έκθεσης σε σχέση με τις τιμές θεραπευτικής έκθεσης του ανθρώπου. Τα επίπεδα μη παρατηρούμενου ανεπιθύμητου αποτελέσματος (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) ήταν κατά προσέγγιση 20- έως 70-πλάσια (με βάση τις μηνιαίες εκθέσεις).

Μια μελέτη τοξικότητας για τον προσδιορισμό του εύρους δόσης σε νεογέννητους αρουραίους δεν κατέδειξε αυξημένη ευαισθησία του αναπτυσσόμενου αρουραίου ως προς την τοξικολογία ή τη φαρμακολογία του lumasiran σε έκθεση πολλαπλάσια του 2 σε σύγκριση με τις τιμές θεραπευτικής έκθεσης στον άνθρωπο (με βάση μηνιαίες εκθέσεις).

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση του δυναμικού καρκινογένεσης του lumasiran.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)
Φωσφορικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μόλις ανοιχτεί το φιαλίδιο, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα με επικάλυψη από φθοριοπολυμερές και σφράγιση από αλουμίνιο με αποσπώμενο κουμπί. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 0,5 ml ενέσιμου διαλύματος.

Μέγεθος συσκευασίας ενός φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι έτοιμο προς χρήση και προορίζεται για μία χρήση μόνο.

Μόνο για υποδόρια χρήση.

- Πριν τη χορήγηση, θα πρέπει να συγκεντρώσετε τα υλικά που δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία και χρειάζονται για τη χορήγηση, τα οποία περιλαμβάνουν μια αποστειρωμένη σύριγγα (0,3 ml, 1 ml ή 3 ml), μια βελόνα 18 gauge (G) και μια βελόνα 25 G έως 31 G.
- Ο απαιτούμενος όγκος του Oxlumo θα πρέπει να υπολογίζεται βάσει της συνιστώμενης δόσης ανάλογα με το βάρος (βλ. παράγραφο 4.2).
- Θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια βελόνα των 18 gauge για την αναρρόφηση του Oxlumo από το φιαλίδιο. Το φιαλίδιο θα πρέπει να συγκρατείται κατακόρυφα ή να κλίνει υπό μικρή γωνία και το επίπεδο άκρο της βελόνας θα πρέπει να είναι στραμμένο προς τα κάτω.
- Για όγκους κάτω των 0,3 ml, συνιστάται αποστειρωμένη σύριγγα των 0,3 ml.
- Το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται με μια αποστειρωμένη βελόνα των 25 έως 31 G, με μήκος βελόνας 13 mm ή 16 mm για υποδόρια ένεση.
- Σημείωση: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να ωθείται μέσα στη βελόνα των 25 G έως 31 G.
- Οι σύριγγες, οι βελόνες μεταφοράς και οι βελόνες ένεσης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο μία φορά.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1496/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Νοεμβρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το φαρμακευτικό προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Oxlumio 94,5 mg/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα.
lumasiran

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml διαλύματος περιέχει νατριούχο lumasiran ισοδύναμο με 189 mg lumasiran.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 94,5 mg lumasiran στα 0,5 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:

Νατρίου υδροξείδιο

Φωσφορικό οξύ

Υδωρ για ενέσιμα

Για περαιτέρω πληροφορίες, βλ. φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

ενέσιμο διάλυμα

94,5 mg/0,5 ml

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία μόνο χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1496/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Oxlumo

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Oxluumo 94,5 mg/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα.
lumasiran

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

94,5 mg/0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα.
lumasiran

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Oxlumo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Oxlumo
3. Πώς χορηγείται το Oxlumo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Oxlumo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Oxlumo και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Oxlumo

Το Oxlumo περιέχει τη δραστική ουσία lumasiran.

Ποια είναι η χρήση του Oxlumo

Το Oxlumo χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πρωτοπαθούς υπεροξαλουρίας τύπου 1 (PH1) σε ενήλικες και παιδιά όλων των ηλικιών.

Τι είναι η PH1

Η PH1 είναι μια σπάνια ασθένεια στην οποία το ήπαρ παράγει υπερβολική ποσότητα μιας ουσίας που ονομάζεται οξαλικό. Οι νεφροί σας αποβάλουν το οξαλικό από τον οργανισμό και απεκκρίνεται με τα ούρα. Στα άτομα με PH1, η περίσσεια οξαλικού μπορεί να συσσωρευτεί στους νεφρούς και να δημιουργήσει νεφρόλιθους, ενώ μπορεί να τερματίσει τη φυσιολογική λειτουργία των νεφρών. Η συσσώρευση του οξαλικού μπορεί, επίσης, να προκαλέσει βλάβες σε άλλα σημεία του σώματος όπως στα μάτια, την καρδιά, το δέρμα και τα οστά. Αυτό ονομάζεται οξάλωση.

Πώς δρα το Oxlumo

Το lumasiran, η δραστική ουσία που περιέχεται στο Oxlumo, μειώνει την ποσότητα ενός ενζύμου που ονομάζεται γλυκολική οξειδάση που παράγεται από το ήπαρ. Η γλυκολική οξειδάση είναι ένα από τα ένζυμα που εμπλέκονται στην παραγωγή του οξαλικού. Μειώνοντας την ποσότητα του ενζύμου, το ήπαρ παράγει λιγότερο οξαλικό και μειώνονται, επίσης, τα επίπεδα του οξαλικού στα ούρα και στο αίμα. Αυτό μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των επιπτώσεων της ασθένειας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Oxlumo

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Oxlumo:

- σε περίπτωση σοβαρής αλλεργίας στο lumasiran ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας παρακολουθεί για σημεία μεταβολικής οξέωσης (συσσώρευσης οξέος στον οργανισμό).

Άλλα φάρμακα και Oxlumo

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του νοσοκόμου σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν θα πρέπει να πάρετε το Oxlumo, αφού εξετάσει τα προσδοκώμενα οφέλη για την υγεία τη δική σας και τους κινδύνους για το αγέννητο μωρό σας.

Θηλασμός

Αυτό το φάρμακο ενδέχεται να περάσει στο μητρικό γάλα και μπορεί να έχει επίδραση στο μωρό σας. Εάν θηλάζετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα σταματήσετε τον θηλασμό ή εάν θα σταματήσετε τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το φάρμακο αυτό δεν είναι πιθανό να έχει κάποια επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Oxlumo περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς χορηγείται το Oxlumo

Πόση ποσότητα Oxlumo χορηγείται

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόση ποσότητα φαρμάκου θα σας χορηγήσει. Η δόση θα εξαρτηθεί από το σωματικό σας βάρος. Ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τη δόση σας ανάλογα με τις μεταβολές του βάρους σας.

Θα πάρετε τις πρώτες σας δόσεις (δόσεις φόρτισης) μία φορά κάθε μήνα επί 3 μήνες. Στη συνέχεια, θα ξεκινήσετε τη δόση συντήρησης, έναν μήνα μετά την τελευταία δόση φόρτισης.

Σωματικό βάρος κάτω από 10 kg

- Δόσεις φόρτισης: 6 mg για κάθε kg του βάρους σας, χορηγούμενα μία φορά τον μήνα επί 3 μήνες.
- Δόση συντήρησης: 3 mg για κάθε kg του βάρους σας, χορηγούμενα μία φορά κάθε μήνα.

Σωματικό βάρος από 10 kg έως κάτω από 20 kg

- Δόσεις φόρτισης: 6 mg για κάθε kg του βάρους σας, χορηγούμενα μία φορά τον μήνα επί 3 μήνες.
- Δόση συντήρησης: 6 mg για κάθε kg του βάρους σας, χορηγούμενα μία φορά κάθε 3 μήνες.

Σωματικό βάρος 20 kg ή περισσότερα

- Δόσεις φόρτισης: 3 mg για κάθε kg του βάρους σας, χορηγούμενα μία φορά τον μήνα επί 3 μήνες.
- Δόση συντήρησης: 3 mg για κάθε kg του βάρους σας, χορηγούμενα μία φορά κάθε 3 μήνες.

Πώς χορηγείται το Oxlumo

Αυτό το φάρμακο θα σας χορηγείται από γιατρό ή νοσοκόμο.

- Χορηγείται ως ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια) στην περιοχή του στομάχου σας (κοιλιακή χώρα) ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, στο άνω μέρος του βραχίονα ή στον μηρό. Η κάθε ένεση θα γίνεται σε διαφορετικό σημείο από την προηγούμενη.
- Ανάλογα με τη δόση σας, ενδέχεται να χρειάζεται να χορηγηθούν περισσότερες από μία υποδόριες ενέσεις.
- Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας δεν θα κάνει την ένεση σε περιοχές του δέρματος που φέρουν ουλές, ερυθρότητα, φλεγμονή ή οίδημα.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Oxlumo

Στην απίθανη περίπτωση που ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας χορηγήσει πολύ υψηλή δόση (υπερδοσολογία), θα σας ελέγξει για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν παραλείψετε τη δόση του Oxlumo

Εάν παραλείψετε μια δόση του Oxlumo, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας όσο το δυνατό συντομότερα για το πότε πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρουσιαστούν όταν παίρνετε το Oxlumo:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Ερυθρότητα, πόνος, κνησμός, οίδημα, δυσφορία, αλλαγές χρώματος, μάζα, σκλήρυνση, εξάνθημα, μωλωπισμός ή απολέπιση στη θέση ένεσης (αντίδραση της θέσης ένεσης).
- Πόνος ή ενόχληση στο στομάχι (κοιλιακός πόνος)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Oxlumo

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για μία χρήση μόνο. Αφού ανοιχθεί το φιαλίδιο, χρησιμοποιήστε το αμέσως.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα πετάξουν οποιαδήποτε φάρμακα δεν χρησιμοποιούνται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Oxlumo

- Η δραστική ουσία είναι το lumasiran.
- Κάθε φιαλίδιο των περιέχει νατριούχο lumasiran ισοδύναμο με 94,5 mg lumasiran.
- Τα άλλα συστατικά είναι ύδωρ για ενέσιμα, νατρίου υδροξείδιο και φωσφορικό οξύ (βλ. «Το Oxlumo περιέχει νάτριο» στην παράγραφο 2).

Εμφάνιση του Oxlumo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το φάρμακο αυτό είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια ένεση.

Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο για μία χρήση που περιέχει 0,5 ml διαλύματος.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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@genesisspharmagroup.com

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22769946
medinfo@genesisspharmagroup.com

Česká republika

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

Nederland

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

Danmark

Alnylam Sweden AB
Tlf: 433 105 15 (+45 787 453 01)
medinfo@alnylam.com

Norge

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

Deutschland

Alnylam Germany GmbH
Tel: 08002569526 (+49 8920190112)
medinfo@alnylam.com

Österreich

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 1800 924260 (+353 7 667 05596)
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 22769946
medinfo@genesispharmagroup.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χρήσης

Μόνο για υποδόρια χρήση.

- Συγκεντρώστε τα υλικά που δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία και χρειάζονται για τη χορήγηση, τα οποία περιλαμβάνουν μια αποστειρωμένη σύριγγα (0,3 ml, 1 ml ή 3 ml), μια βελόνα 18 gauge (G) και μια βελόνα 25 G έως 31 G.

- Υπολογίστε τον απαιτούμενο όγκο του Oxilumo βάσει της συνιστώμενης δόσης ανάλογα με το βάρος. Αν η δόση είναι μεγαλύτερη από 0,5 ml, θα χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε περισσότερα από ένα φιαλίδιο. Ο μέγιστος αποδεκτός όγκος μιας εφάπαξ ένεσης που μπορεί να χορηγηθεί είναι 1,5 ml. Αν χρειαστούν περισσότερα από 1,5 ml, μπορεί να χρειαστεί να κάνετε περισσότερες από μία υποδόριες ενέσεις.
- Για να αναρροφήσετε το Oxilumo, κρατήστε κατακόρυφα το φιαλίδιο ή γείρετέ το υπό μικρή γωνία και βεβαιωθείτε ότι το επίπεδο άκρο της βελόνας είναι στραμμένο προς τα κάτω.
- Στρέψτε τη βελόνα και τη σύριγγα προς τα επάνω και χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα προκειμένου να μετακινηθούν τυχόν φυσαλίδες προς τα επάνω. Μόλις οι φυσαλίδες είναι στην κορυφή, πιέστε ελαφρά το έμβολο για να τις απομακρύνετε από τη σύριγγα. Ελέγξτε για να βεβαιωθείτε ότι στη σύριγγα βρίσκεται η σωστή ποσότητα του φαρμάκου.
- Χορηγήστε το φάρμακο με μια αποστειρωμένη βελόνα των 25 έως 31 G, με μήκος βελόνας 13 mm ή 16 mm για υποδόρια ένεση. Για όγκους κάτω των 0,3 ml, συνιστάται αποστειρωμένη σύριγγα των 0,3 ml.
- Σημείωση: Μην προωθήσετε αυτό το φάρμακο στο εσωτερικό της βελόνας 25 G έως 31 G. Όταν χρησιμοποιείτε σύριγγες των 0,3 ml (ινσουλίνης), μην εξωθείτε τη φυσαλίδα από τη σύριγγα.
- Η ένεση μπορεί να γίνει στην κοιλιά, στους βραχίονες ή στους μηρούς. Εξετάστε το ενδεχόμενο να εναλλάσσετε τα σημεία της ένεσης. Μην χορηγείτε σε ουλώδη ιστό ή σε ερυθρές, φλεγμαινουσες ή οιδηματώδεις περιοχές.
- Σημείωση: Κατά τη χορήγηση υποδόριων ενέσεων στην κοιλιακή χώρα, αποφύγετε την κυκλική περιοχή διαμέτρου 2,0 cm γύρω από τον ομφαλό.
- Καθαρίστε την περιοχή όπου σκοπεύετε να πραγματοποιήσετε την ένεση με έναν στυλεό με οινόπνευμα και περιμένετε έως ότου η περιοχή στεγνώσει εντελώς.
- Βεβαιωθείτε ότι εφαρμόζετε την κατάλληλη τεχνική ένεσης. Μην πραγματοποιήσετε την ένεση σε φλέβα ή σε μυ.
- Εισαγάγετε τη βελόνα υπό ορθή γωνία (90 μοίρες) για να χορηγήσετε την ένεση ακριβώς κάτω από το δέρμα. Σε ασθενείς με λίγο υποδόριο ιστό, η βελόνα θα πρέπει να εισέρχεται υπό γωνία 45 μοιρών.
- Μην πιέσετε το έμβολο προς τα κάτω ενόσω διαπερνάτε το δέρμα. Μόλις η βελόνα εισαχθεί διαμέσου του δέρματος, αφήστε το δέρμα που έχετε τσιμπήσει και χορηγήστε τη δόση με αργό και σταθερό τρόπο. Αφού χορηγηθεί το φάρμακο, μετρήστε για τουλάχιστον 5 δευτερόλεπτα πριν αφαιρέσετε τη βελόνα από το δέρμα. Πιέστε ελαφρά μια γάζα ή ένα κομμάτι βαμβάκι στο σημείο της ένεσης, όπως απαιτείται. Μην τοποθετείτε ξανά το καπάκι στη βελόνα.
- Σημείωση: Μην αναρροφάτε μετά την εισαγωγή της βελόνας, ώστε να αποφευχθούν η ιστική βλάβη, το αιμάτωμα και οι μώλωπες.
- Εάν για μια εφάπαξ δόση Oxilumo απαιτούνται περισσότερες από μία ενέσεις, τα σημεία της ένεσης θα πρέπει να απέχουν τουλάχιστον 2 cm.
- Χρησιμοποιήστε το φιαλίδιο μόνο μία φορά. Μετά τη χορήγηση της δόσης, απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιηθέν φάρμακο που βρίσκεται στο φιαλίδιο σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς.
- Χρησιμοποιήστε τις σύριγγες, τις βελόνες μεταφοράς και τις βελόνες ένεσης μόνο μία φορά. Απορρίψτε τυχόν χρησιμοποιημένες σύριγγες και βελόνες σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς.