

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injektionsvæske, opløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml af opløsningen indeholder lumasirannatrium svarende til 189 mg lumasiran.

Hvert hætteglas med 0,5 ml indeholder 94,5 mg lumasiran.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til gul opløsning (pH på ca. 7, osmolalitet 240 til 360 mOsm/kg).

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Oxlumo er indiceret til behandling af primær hyperoxaluri type 1 (PH1) hos alle aldersgrupper.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandling skal påbegyndes og superviseres af en læge med erfaring inden for behandling af hyperoxaluri.

#### Dosering

Oxlumo administreres ved subkutan injektion.

Den anbefalede dosis af Oxlumo består af støddoser, der indgives én gang om måneden for 3 doser efterfulgt af vedligeholdelsesdoser, der begynder en måned efter den sidste støddosis, som angivet i Tabel 1. Dosering er baseret på kropsvægt.

Patientdosis (i mg) og volumen (i ml) skal beregnes som følger:

Patientens kropsvægt (kg)  $\times$  dosis (mg/kg) = samlet mængde (mg) af lægemiddel, der skal administreres.

Samlet mængde (mg) divideret med koncentration (189 mg/ml) = samlet volumen af lægemiddel (ml), der skal injiceres.

**Tabel 1: Oxlumo vægtbaseret doseringsregime**

| Kropsvægt                  | Støddosis                              | Vedligeholdelsesdosis<br>(begynder en måned efter den sidste støddosis)                   |
|----------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| mindre end 10 kg           | 6 mg/kg én gang hver måned for 3 doser | 3 mg/kg én gang hver måned, begynder en måned efter den sidste støddosis                  |
| 10 kg til mindre end 20 kg | 6 mg/kg én gang hver måned for 3 doser | 6 mg/kg én gang hver 3. måned (kvartårligt), begynder en måned efter den sidste støddosis |
| 20 kg og derover           | 3 mg/kg én gang hver måned for 3 doser | 3 mg/kg én gang hver 3. måned (kvartårligt), begynder en måned efter den sidste støddosis |

*Patienter i hæmodialyse*

Administrer Oxlumo efter hæmodialyse, hvis det administreres på dialysedage.

*Glemt dosis*

Hvis en dosis er forsinket eller glemmes, skal behandling administreres så hurtigt som muligt. Ordinerede månedlige eller kvartårlige doseringer skal genoptages efter den senest administrerede dosis.

Særlige populationer*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter i alderen  $\geq 65$  år (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Oxlumo er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med midlertidig stigning i total bilirubin (total bilirubin  $> 1$  til  $1,5 \times \text{ULN}$ ). Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR)  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) herunder nyresygdom i slutstadiet (ESRD) eller dem i dialyse. Der er begrænsede, tilgængelige data for patienter med ESRD og i dialyse, og de patienter skal behandles med forsigtighed (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Der er begrænsede tilgængelige data for patienter, der er under 1 år gamle. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af når disse patienter (se pkt. 5.2).

Administration

Kun til subkutan anvendelse.

Lægemidlet leveres som en opløsning, der er klar til brug, i et hætteglas til éngangsbrug.

- Det påkrævede volumen af Oxlumo skal beregnes baseret på den anbefalede vægtbaserede dosis, som angivet i Tabel 1.
- Såfremt dosis er på mere end 0,5 ml (94,5 mg), kræves der mere end ét hætteglas.
- Det maksimale acceptable volumen i en enkelt injektion er 1,5 ml. Doser, der kræver mere end 1,5 ml, skal administreres som flere injektioner (den samlede dosis fordelt ligeligt i sprøjter, hvor hver injektion indeholder omtrent samme volumen) for at minimere potentielt ubehag ved injektionsstedet som følge af injektionsvoluminet.
- Lægemiddel på spidsen af kanylen, før kanylen er i det subkutane område, skal undgås.
- Dette lægemiddel bør injiceres subkutan i abdomen, overarme eller lår.

- Ved efterfølgende injektioner eller doser anbefales det at veksle mellem injektionsstederne.
- Lægemidlet bør ikke administreres i arvæv eller områder med rødmen, inflammation eller hævelse.

Oxlumo bør administreres af en sundhedsperson.

For instruktioner om klargøring af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

For brugsanvisning, se oplysningerne, der kun er til sundhedspersoner, i slutningen af indlægssedlen.

### **4.3 Kontraindikationer**

Svær overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Nyrefunktion, der er svært nedsat eller i slutstadiet

Behandling med lumasiran øger plasmaglykolataniveauerne, hvilket kan øge risikoen for metabolisk acidose eller forværre en allerede eksisterende metabolisk acidose hos patienter med en nyrefunktion, der er svært nedsat eller i slutstadiet. Disse patienter skal derfor overvåges for tegn og symptomer på metabolisk acidose.

#### Moderat eller svært nedsat leverfunktion

Der er mulighed for nedsat virkning hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. Virkningen skal derfor overvåges hos disse patienter (se pkt. 5.2).

#### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

##### Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført kliniske interaktionsstudier (se pkt. 5.2).

#### Samtidig anvendelse med pyridoxin

Samtidig anvendelse af pyridoxin var ikke af meningsfuld betydning for lumasirans farmakodynamik eller farmakokinetik.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Fertilitet

Der er ingen data vedrørende lumasirans indvirkning på human fertilitet. I dyreforsøg blev der ikke påvist nogen indvirkning på fertilitet hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

#### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af lumasiran til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Anvendelse af Oxlumo kan overvejes under graviditet, idet der tages højde for de forventede sundhedsfordele for kvinden og potentielle risici for fosteret.

## Amning

Det er ukendt, om lumasiran/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Oxlumo skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Oxlumo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var reaktion på injektionsstedet (35 %) og abdominalsmerter (16 %).

#### Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger, forbundet med lumasiran, der er indhentet fra kliniske studier og spontane indberetninger, er angivet i tabelform herunder. Bivirkningerne er kodet til de foretrukne termer (PT'er) i henhold til MedDRA-systemorganklassen (SOC) og er opstillet efter hyppighed. Hyppigheden af bivirkninger er defineret i henhold til følgende kategorier: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 2: Bivirkninger**

| Systemorganklasse                                       | Bivirkning                                | Hyppighed        |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------|
| Immunsystemet                                           | Overfølsomhed <sup>a</sup>                | Ikke kendt       |
| Mave-tarm-kanalen                                       | Abdominalsmerter <sup>b</sup>             | Meget almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Reaktion på injektionsstedet <sup>c</sup> | Meget almindelig |

<sup>a</sup> Bivirkning indberettet under anvendelse efter markedsføring.

<sup>b</sup> Inkluderer abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, abdominalt ubehag og abdominal ømhed.

<sup>c</sup> Inkluderer reaktion på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, kløe på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, ubehag på injektionsstedet, misfarvning på injektionsstedet, knude på injektionsstedet, induration på injektionsstedet, udslæt på injektionsstedet, blå mærker på injektionsstedet, hæmatom på injektionsstedet og hudafskalning på injektionsstedet.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### *Reaktioner på injektionsstedet*

I placebo-kontrollerede og ublindede kliniske studier blev der rapporteret reaktioner på injektionsstedet hos 34 ud af 98 patienter (34,7 %). De hyppigst rapporterede symptomer var erytem, hævelse, smerte, hæmatom, kløe og misfarvning. Størstedelen af reaktioner på injektionsstedet startede på administrationsdagen, hvor  $< 2$  % af reaktioner på injektionsstedet forekom 5 eller flere dage efter administration. Reaktioner på injektionsstedet var almindeligvis lette, forsvandt indenfor 2 dage og resulterede ikke i behandlingsafbrydelse eller seponering.

##### *Abdominalsmerter*

I det placebo-kontrollerede studie blev der rapporteret abdominalsmerter hos 1 ud af 13 (7,7 %) placebo-behandlede patienter og hos 4 ud af 26 (15,4 %) patienter i behandling med lumasiran. I de placebo-kontrollerede og ublindede kliniske studier rapporterede 16 ud af 98 patienter (16,3 %) abdominalsmerter, herunder øvre og nedre abdominalsmerter, abdominalt ubehag eller abdominal

ømhed. De fleste hændelser har været lette, forbigående og forsvandt uden behandling. Ingen bivirkninger medførte seponering af behandlingen.

#### Langsigtet sikkerhed

Sikkerhedsprofilen for lumasiran i den åbne forlængelsesperiode af ILLUMINATE-A og ILLUMINATE-B (median behandlingsvarighed på hhv. 55 måneder og 55,5 måneder) stemte overens med den kendte sikkerhedsprofil for lumasiran.

#### Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen for lumasiran var sammenlignelig for børn (i alderen 4 måneder til 17 år) og voksne patienter med PH1.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten overvåges, som lægeligt indiceret, for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger, og at relevant symptomatisk behandling påbegyndes.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: diverse fordøjelseskanal- og metabolismeprodukter, ATC-kode: A16AX18

#### Virkningsmekanisme

Lumasiran er en dobbeltstrenget, lille interfererende ribonukleinsyre (siRNA), der reducerer niveauerne af glykolatoxidase (GO)-enzymet ved at targetere hydroxysyreoxidase 1 (*HAOI*)-genets messenger ribonukleinsyre (mRNA) i hepatocytter gennem RNA-interferens. Reducerede GO-enzymniveauer mindsker mængden af tilgængeligt glyoxylat, et substrat til oxalatproduktion. Dette resulterer i reduktion af oxalatniveauerne i urin og plasma, den tilgrundliggende årsag til sygdomsmanifestationer hos patienter med PH1. Da GO-enzymet er upstream for det mangelfulde alanin glyoxylat aminotransferase (AGT)-enzym, der forårsager PH1, er lumasirans virkningsmekanisme uafhængig af den underliggende *AGXT* genmutation.

#### *Immunogenicitet*

Der er påvist anti-lægemiddel-antistoffer (ADA) hos patienter med PH1 og raske frivillige doseret med Oxlumio i kliniske studier (7 ud af 120 (5,8 %) personer blev testet positive for ADA). ADA-titre var lave og generelt forbigående, og der blev ikke observeret evidens for indvirkning af ADA på farmakokinetik, virkning eller sikkerhed. De foreliggende data er dog stadig begrænsede.

#### Klinisk virkning

Lumasirans virkning blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret klinisk studie hos patienter i alderen 6 år og ældre med PH1 (ILLUMINATE-A), i et enkeltarmet klinisk studie hos patienter under 6 år med PH1 (ILLUMINATE-B) og i et enkeltarmet klinisk studie hos

pædiatriske og voksne patienter med PH1, som havde fremskreden nyresygdom, herunder patienter i hæmodialyse (ILLUMINATE-C).

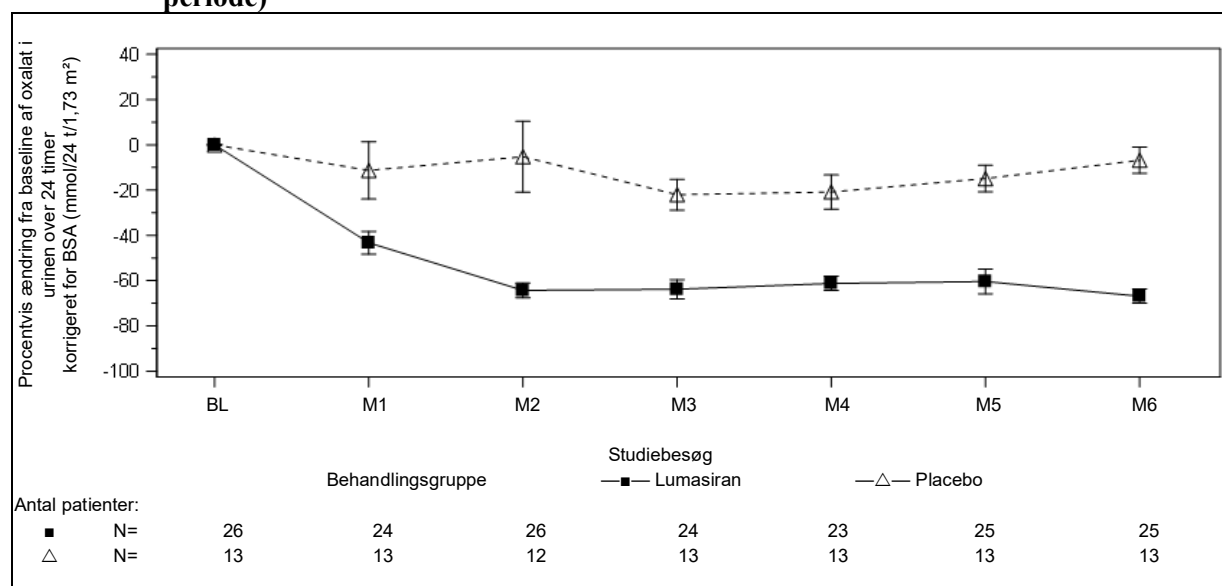
### ILLUMINATE-A

I alt 39 patienter med PH1 blev randomiseret 2:1 til at modtage subkutane doser af lumasiran eller placebo i løbet af den 6-måneders lange dobbeltblindede, placebo-kontrollerede periode. Patienter i alderen 6 år og derover med eGFR på  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> indgik i studiet og modtog 3 støddoser på 3 mg/kg lumasiran eller placebo administreret én gang månedligt, efterfulgt af kvartårige vedligeholdelsesdoser på 3 mg/kg lumasiran eller placebo (se pkt. 4.2). Efter den 6-måneders lange dobbeltblindede behandlingsperiode indgik patienterne, inklusive de, der oprindeligt var tildelt placebo, i en forlængelsesperiode med administration af lumasiran i op til 54 måneder. Den samlede lumasiran-eksponering var 165,7 patientår.

I løbet af den 6-måneders lange dobbeltblindede, placebo-kontrollerede periode modtog 26 patienter lumasiran og 13 modtog placebo. Medianalderen for patienterne ved første dosis var 14,9 år (fra 6,1 til 61 år), 66,7 % var mænd, og 76,9 % var kaukasere. Den mediane 24-timers oxalatudskillelse korrigeret for legemsoverflade (BSA) ved baseline var 1,72 mmol/24 t/1,73 m<sup>2</sup>, det mediane oxalat i spoturin: kreatininratio ved baseline var 0,21 mmol/mmol og det mediane oxalatniveau i plasma ved baseline var 13,1 µmol/l. Samlet set havde 33,3 % af patienterne normal nyrefunktion (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 48,7 % havde let nedsat nyrefunktion (eGFR på 60 til  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) og 18 % havde moderat nedsat nyrefunktion (eGFR på 30 til  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Ud af de patienter, der indgik i studiet, rapporterede 84,6 % en anamnese med symptomatiske tilfælde med nyresten og 53,8 % rapporterede en anamnese med nefrocalcinose ved baseline. Behandlingsarmene var balancerede ved baseline med hensyn til alder, oxalatniveau i urin og eGFR.

Det primære endepunkt var den procentvise reduktion fra baseline for 24-timers oxalatudskillelse korrigeret for det gennemsnitlige BSA i løbet af månederne 3 til og med 6. Lumasiran var forbundet med en signifikant reduktion på 65,4 % af oxalat i urinen over 24-timer, korrigeret for BSA, sammenlignet med 11,8 % i placebo-gruppen, hvilket repræsenterer en forskel på 53,5 % (95 % CI: 44,8, 62,3;  $p < 0,0001$ ). Konsistent med det primære endepunkt blev der observeret en reduktion i oxalat i spoturin på 60,5 % ved måned 6: kreatininratio i lumasiran-armen sammenlignet med en forøgelse på 8,5 % i placebo-armen. Derudover havde patienter behandlet med lumasiran en hurtig og vedvarende nedsættelse af oxalat i urinen over 24-timer korrigeret for BSA, som vist i Figur 1.

**Figur 1: ILLUMINATE-A: Procentvis ændring fra baseline af oxalat i urinen over 24-timer, korrigeret for BSA efter måned (6-måneders dobbeltblindet, placebokontrolleret periode)**



Forkortelser: BL = baseline; BSA = legemsoverfladeareal; M = måned; SEM = standardafvigelse fra middelværdi. Resultaterne er afsat som middel ( $\pm$ SEM) af den procentvise ændring fra baseline.

Ved måned 6 opnåede en større andel af lumasiran-behandlede patienter normale eller næsten-normale niveauer af 24-timers oxalat i urinen, korregeret for BSA ( $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ) sammenlignet med placebo-behandlede patienter, som vist i Tabel 3.

**Tabel 3: ILLUMINATE-A: Sekundære endepunktsresultater for den 6-måneders lange dobbelt-blind, placebo-kontrollerede periode**

| Endepunkter                                                                                                  | Lumasiran (N=26)               | Placebo (N=13)           | Behandlingsforskel (95 % CI)   | P-værdi               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| Andel af patienter med 24-timers oxalatniveauer i urinen på eller under 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>    |
| Andel af patienter med 24-timers oxalatniveauer i urinen på eller under $1,5 \times \text{ULN}$ <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> |
| Procentvis reduktion for oxalat i plasma fra baseline <sup>*b</sup>                                          | 39,8 (2,9) <sup>†</sup>        | 0,3 (4,3) <sup>†</sup>   | 39,5 (28,9; 50,1)              | < 0,0001              |

Forkortelser: ULN = øvre grænse for normal; SEM = standardafvigelse fra middelværdi

Resultaterne er baseret på væskkromatografi-tandem massespektografi (LC-MS/MS)-analyse.

\* Estimeret ud fra gennemsnittet af mindste kvadraters gennemsnit for den procentvise reduktion ved månederne 3, 4, 5, og 6 med brug af en modelsammensætning for gentagne målinger.

<sup>†</sup> Gennemsnitlig LS (SEM).

<sup>‡</sup> ULN=0,514 mmol/24 t/1,73 m<sup>2</sup> for 24-timers oxalat i urinen korregeret for BSA.

<sup>§</sup> 95 % CI baseret på Clopper Pearson Exact konfidensinterval.

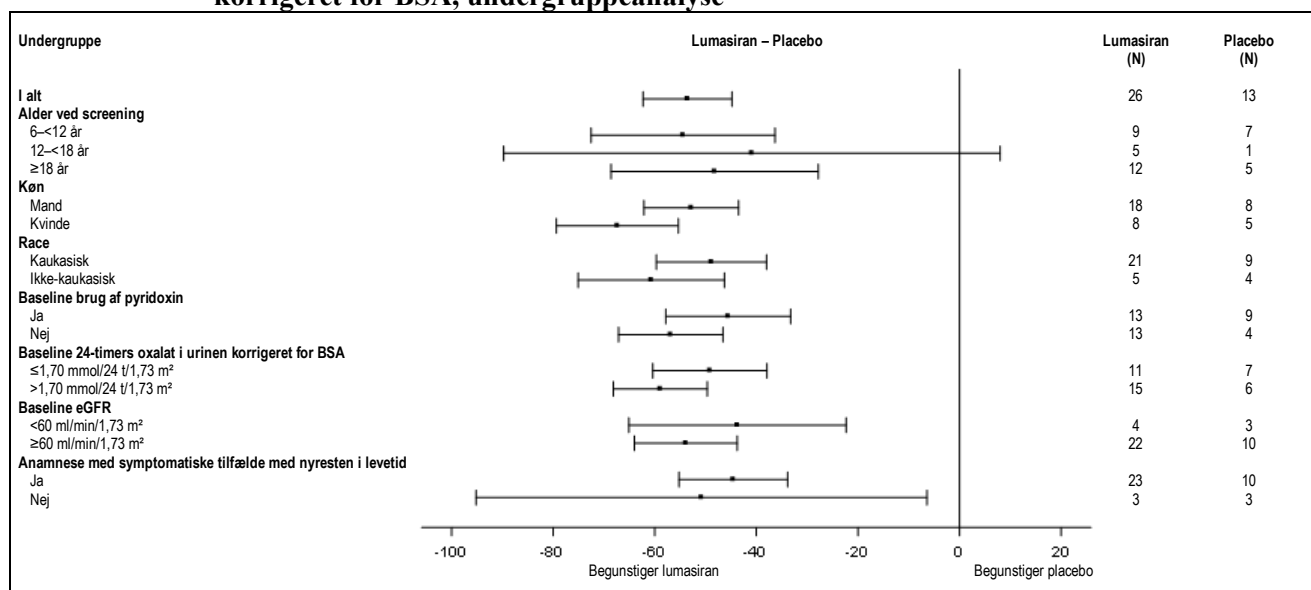
<sup>¶</sup> Beregnet med Newcombes metode baseret på Wilson-scoren.

<sup>#</sup> p-værdi er baseret på Cochran–Mantel–Haenszel-metoden stratificeret ved baseline 24-timers oxalat i urinen korregeret for BSA ( $\leq 1,70$  vs.  $> 1,70$  mmol/24 t/1,73 m<sup>2</sup>).

<sup>b</sup> Analyseret hos 23 lumasiran- og 10 placebo-patienter, der havde baselineniveauer, hvor det var muligt, at der kunne forekomme reduktion.

Reduktion af oxalat i urinen over 24-timer, korregeret for BSA, fra baseline hos patienter med PH1, der modtog lumasiran sammenlignet med placebo, var sammenlignelig for alle præ-specificerede undergrupper, herunder alder, køn, race, nedsat nyrefunktion, baseline brug af pyridoxin (vitamin B<sub>6</sub>) og anamnese med symptomatiske nyrestenstilfælde (Figur 2).

**Figur 2: ILLUMINATE-A: Procentvis ændring fra baseline af oxalat i urinen over 24-timer, korregeret for BSA, undergruppeanalyse**



Reducerede oxalatniveauer, der blev observeret i den dobbeltblindede periode, blev opretholdt med fortsat behandling med lumasiran op til 60 måneder under studiets forlængelsesperiode. eGFR, nyrestenstilfælde (rapporteret efter tilfælde pr. person-år) og medullær nefrocalcinose blev undersøgt i

løbet af den 6-måneders dobbeltblindede periode og forlængelsesperioden i sammenlagt op til 60 måneder.

eGFR forblev stabil hos patienter, der fik administreret lumasiran. Den årlige middelændringsrate fra baseline under behandling med lumasiran op til 60 måneder var -0,63 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/år.

Hyppigheden af rapporterede nyrestenstifælde pr. personår hos patienter randomiseret til lumasiran og placebo i ILLUMINATE-A er angivet i Tabel 4.

**Tabel 4: ILLUMINATE-A: Hyppigheden af rapporterede nyrestenstifælde pr. personår i lumasiran- og placebogruppen**

| Tidsperiode                       | Lumasiran<br>Hyppighed (95 % CI) | Placebo<br>Hyppighed (95 % CI) |
|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 12 måneder inden samtykke         | 3,19 (2,57; 3,96)                | 0,54 (0,26; 1,13)              |
| 6-måneders dobbeltblindet periode | 1,09 (0,63; 1,88)                | 0,66 (0,25; 1,76)              |

Under den forlængede åbne behandling med lumasiran op til 60 måneder var hyppigheden af nyrestenstifælde 0,49 pr. personår, og 53,8 % af patienterne havde ingen nyrestenstifælde.

Resultaterne af medullær nefrocalcinose, vurderet med ultralydsscanning af nyrerne, fra måned 6 i forhold til *baseline* er angivet i Tabel 5.

**Table 5: ILLUMINATE-A: Patienter med medullær nefrocalcinose ved måned 6 dobbeltblindet, placebokontrolleret periode i forhold til *baseline*\***

| Tidspunkt | Behandling (n)   | Forbedring | Ingen ændring | Forværring |
|-----------|------------------|------------|---------------|------------|
| Måned 6   | Lumasiran (N=22) | 3          | 19            | 0          |
|           | Placebo (Nn=12)  | 0          | 11            | 1          |

\* Patienter med ultralydsscanning af nyrerne ved baseline og det relevante tidspunkt blev vurderet.

Evaluering af medullær nefrocalcinose blev kun udført i en del af studiets population (17/26 lumasiran/lumasiran-patienter og 6/13 placebo/lumasiran-patienter blev evalueret både ved baseline og ved afslutningen af forlængelsesperioden på 54 måneder). Der blev i denne delpopulation påvist en generel tendens til forbedring over tid.

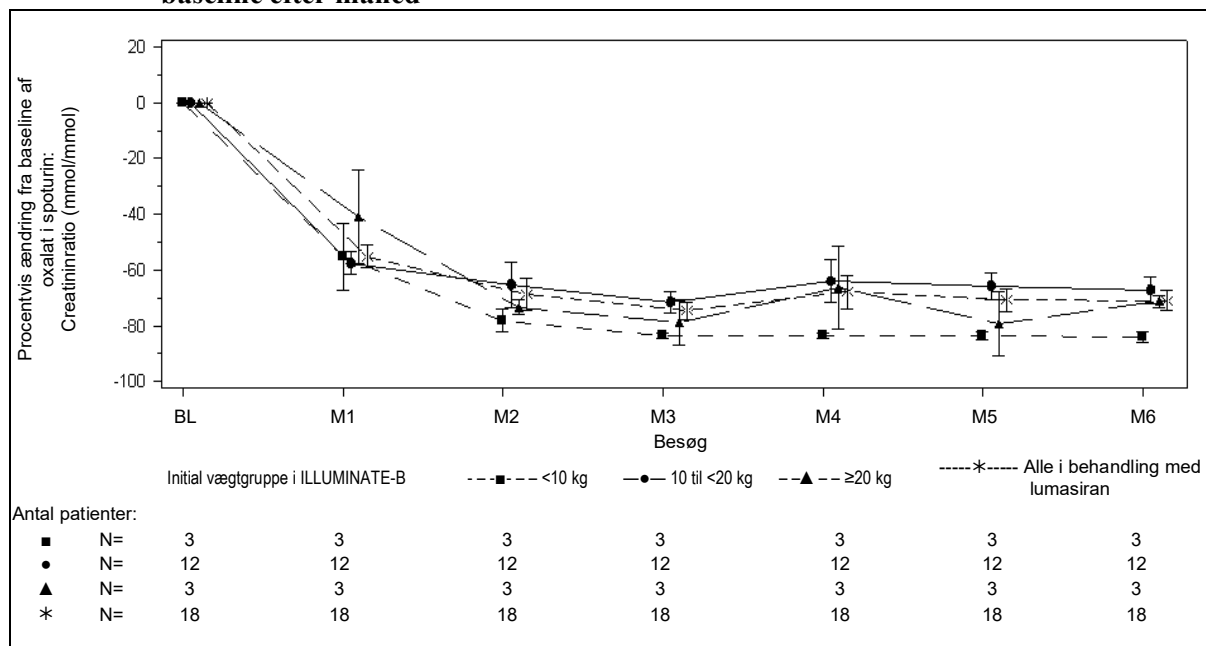
### ILLUMINATE-B

I alt 18 patienter indgik og blev behandlet med lumasiran i et fortsat enkeltarmet multicenter-studie med patienter med PH1 (ILLUMINATE-B). Studiet inkluderede patienter yngre end 6 år, hvor patienter på 12 måneder og ældre havde en eGFR på > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og patienter yngre end 12 måneder havde normal serumkreatinin. I den 6-måneders primære analyse vejede 3 patienter mindre end 10 kg, 12 vejede mellem 10 kg til under 20 kg og 3 vejede 20 kg eller mere ved den første dosis. Medianalderen for patienterne ved første dosis var 51,4 måneder (fra 4 til 74 måneder), 55,6% var af hunkøn, og 88,9% var kaukasere. Det mediane oxalat i spoturin: kreatininratio ved baseline var 0,47 mmol/mmol. Efter den primære analyseperiode på 6 måneder indgik patienterne i en forlængelsesperiode med administration af lumasiran i op til 60 måneder. Den samlede lumasiraneksposering var 83,2 patientår.

Ved måned 6 opnåede patienter i behandling med lumasiran en reduktion på 72% (95 % CI: 66,4; 77,5) af oxalat i spoturin: kreatininratio fra baseline (gennemsnit fra måned 3 til måned 6), det primære endepunkt. Lumasiran var associeret med hurtige og vedvarende reduktioner af oxalat i spoturin: kreatininratio (Figur 3), hvilket var sammenligneligt på tværs af alle vægtgrupper. Den procentvise reduktion af oxalatudskillelse i urinen blev opretholdt med fortsat behandling med lumasiran til og med måned 60 med en 74,5 % (4,25) gennemsnitlig (SEM) procentvis reduktion af

oxalat i spoturin: kreatininratio fra baseline, og denne virkning af behandlingen var konsistent med data fra ILLUMINATE-A.

**Figur 3: ILLUMINATE-B: Procentvis ændring af oxalat i spoturin: kreatininratio fra baseline efter måned**



Ved måned 6 opnåede ni ud af 18 patienter nær normalisering af oxalat i spoturin: kreatininratio ( $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ), herunder 1 patient, der opnåede normalisering ( $\leq \text{ULN}$ ). Ved måned 12 opnåede ti ud af 18 patienter nær normalisering af oxalat i spoturin: kreatininratio ( $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ), herunder 2 patienter, der opnåede normalisering ( $\leq \text{ULN}$ ).

Derudover blev der fra baseline til måned 6 (gennemsnit af måned 3 til måned 6) observeret en gennemsnitlig reduktion af oxalat i plasma på 31,7% (95 % CI: 23,9; 39,5). Reduktion i oxalatniveauer i plasma, der blev observeret i den primære analyseperiode, blev opretholdt med fortsat behandling med lumasiran til og med måned 60 med en gennemsnitlig reduktion på 24,8 % (95 % CI: 15,7; 59,5) ved måned 60.

eGFR forblev stabil hos alle patienter med fortsat dosering. Den årlige ændringsrate af eGFR fra baseline under behandling med lumasiran op til 60 måneder var 0,26 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/år.

Hyppigheden af nyrestenstifælde pr. personår rapporteret i 12-måneders perioden inden samtykke og i løbet af den 6- måneders primære analyseperiode var henholdsvis 0,24 (95 % CI: 0,09;0,63) og 0,24 (95 % CI: 0,06; 0,96). Den samlede hyppighed af nyrestenstifælde pr. personår i studiet ved måned 60 var 0,11 (95 % CI: 0,06; 0,21), og 77,8 % af patienterne havde ingen nyrestenstifælde i løbet af studiet.

Under evalueringen af medullær nefrocalcinose blev der påvist en tendens til forbedring over en periode på 60 måneder. Blandt de 18 patienter, der blev behandlet i 60 måneder, havde 14 patienter tilstedeværelse af medullær nefrocalcinose ved baseline. Ud af de 14 patienter viste 12 forbedring, hvor 10 havde forbedring til fravær af nefrocalcinose (defineret som grad 0 bilateralt), 1 havde ingen ændring, og 1 var ubestemmelig (den ene nyre blev bedre, mens den anden forværredes). Ud af de 4 patienter, der ikke havde nefrocalcinose ved baseline, havde alle 4 ingen ændring ved måned 60.

### ILLUMINATE-C

I alt 21 patienter indgik og blev behandlet med lumasiran i et igangværende enkeltarmet multicenter-studie med patienter med PH1 og fremskreden nyresygdom (eGFR på  $\leq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hos patienter på 12 måneder og derover og forhøjet serumkreatinin hos patienter under 12 måneder), herunder patienter i hæmodialyse. ILLUMINATE-C omfatter 2 kohorter: kohorte A består af

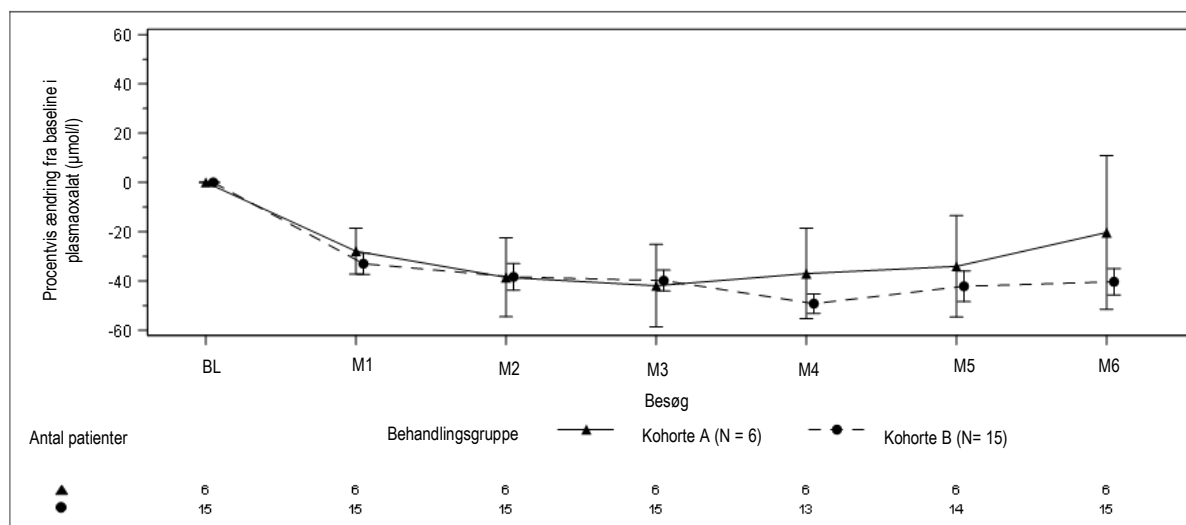
6 patienter, som ikke havde behov for dialyse på tidspunktet for studietilmelding og kohorte B består af 15 patienter, som var i et stabilt hæmodialyseregim. Patienterne fik det anbefalede doseringsregime lumasiran baseret på kropsvægt (se pkt. 4.2).

Medianalderen for patienterne ved første dosis var 8,9 år (interval 0 til 59 år), 57,1 % var af hankøn, og 76,2 % var hvide. Det mediane oxalatniveau i plasma var 57,94  $\mu\text{mol/l}$  hos patienterne i kohorte A. Det mediane oxalatniveau i plasma var 103,65  $\mu\text{mol/l}$  hos patienterne i kohorte B.

Studiets primære endepunkt var den procentvise oxalatændring i plasma fra baseline til måned 6 (gennemsnit fra måned 3 til måned 6) for kohorte A (N=6) og den procentvise prædialyse oxalatændring i plasma fra baseline til måned 6 (gennemsnit fra måned 3 til måned 6) for kohorte B (N=15).

I løbet af den 6-måneders primære analyseperiode havde patienterne i begge kohorter en reduktion i oxalat i plasma allerede i måned 1. Den procentvise ændring fra baseline til måned 6 (gennemsnit fra måned 3 til måned 6) i oxalatniveauer i plasma for kohorte A var en middelforskel i LS på -33,3 % (95 % CI: -81,82; 15,16) og for kohorte B var gennemsnitsforskellen i LS -42,4 % (95 % CI: -50,71; -34,15).

**Figur 4: ILLUMINATE-C: Procentvis ændring fra baseline i plasmaoxalat ( $\mu\text{mol/l}$ ) ved hvert besøg i løbet af den primære analyseperiode**



Resultater er indtegnet som middel ( $\pm$ SEM) af den procentvise ændring fra baseline.

Forkortelser: BL = baseline; M = måned; SEM = standardafvigelse fra middelværdi.

For kohorte A er baseline defineret som middelværdien af alle plasmaoxalatprøver indsamlet inden den første dosis lumasiran; for kohorte B er baseline defineret som de sidste fire prædialyse plasmaoxalatprøver indsamlet inden den første dosis lumasiran. I kohorte B anvendes kun prædialyseprøver.

I kohorte A var middel (SD) eGFR 19,85 (9,6)  $\text{ml/min/1,73 m}^2$  ved baseline og 16,43 (9,8)  $\text{ml/min/1,73 m}^2$  ved måned 6.

Hyppigheden af nyrestenstilfælde pr. personår rapporteret 12 måneder inden samtykke i kohorte A og i løbet af den 6-måneders primære analyseperiode var henholdsvis 3,20 (95 % CI: 1,96; 5,22) og 1,48 (95 % CI: 0,55; 3,92).

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Oxluo i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med hyperoxaluri (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Efter subkutan administration absorberes lumasiran hurtigt med en mediantid (tidsinterval) til opnåelse af maksimal plasmakonzentration ( $t_{\max}$ ) på 4 (0,5 til 12) timer. Hos børn og voksne med PH1  $\geq 20$  kg var peak plasmakonzentrationen af lumasiran ( $C_{\max}$ ) og arealet under koncentrationskurven fra tiden nul til seneste målbare koncentration efter dosering ( $AUC_{0-\text{last}}$ ) efter den anbefalede lumasiran-dosis på 3 mg/kg på hhv. 529 (205 til 1.130) ng/ml og 7.400 (2.890 til 10.700) ng·t/ml. Hos børn, med en vægt under 20 kg var  $C_{\max}$  og  $AUC_{0-\text{last}}$  af lumasiran efter den anbefalede lumasiran-dosis på 6 mg/kg henholdsvis 912 (523 til 1.760) og 7.960 (5.920 til 13.300). Koncentrationerne af lumasiran var målbare op til 24 til 48 timer efter dosering.

### Fordeling

I plasmaprøver fra raske voksne er proteinbindingen af lumasiran moderat til høj (77 til 85 %) ved klinisk relevante koncentrationer. For en voksen patient med PH1 er populationsestimatet for det tilsyneladende centrale fordelingsvolumen ( $V_{d/F}$ ) for lumasiran 4,9 l. Lumasiran distribueres primært til leveren efter subkutan dosering.

### Biotransformation

Lumasiran metaboliseres af endo- og exonukleaser til oligonukleotider af kortere længder. *In vitro*-studier indikerer, at lumasiran ikke undergår metabolisme ved hjælp af CYP450-enzymmer.

### Elimination

Lumasiran elimineres primært fra plasma ved hepatisk optagelse, og kun 7 til 26 % af den administrerede dosis genfindes i urinen som lumasiran i de samlede data fra raske voksne personer og patienter med PH1  $> 6$  år. Median (%CV) terminal plasma-halveringstid for lumasiran er 5,2 (47 %) timer. Populationsestimatet for den tilsyneladende plasmaclearance var 26,5 l/t for en typisk voksen på 70-kg. Den gennemsnitlige renale udskillelse af lumasiran var lille og lå i området fra 2 til 3,4 l/t hos pædiatriske og voksne patienter med PH1.

### Linearitet/non-linearitet

Lumasiran udviste lineær til svagt non-lineær, tidsuafhængig farmakokinetik i plasma efter en enkelt subkutan dosis på 0,3 til 6 mg/kg og flere doser på 1 og 3 mg/kg én gang månedligt eller 3 mg/kg kvartårligt. Der var ingen akkumulation af lumasiran i plasma efter gentagne doseringer én gang månedligt eller kvartårligt.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Plasmakonzentrationerne af lumasiran afspejler ikke omfanget eller varigheden af lumasirans farmakodynamiske aktivitet. Leverens hurtige og målrettede optagelse af lumasiran resulterer i hurtigt fald i plasmakonzentrationer. Lumasiran udviser en lang halveringstid i leveren, hvilket medfører vedligeholdelse af den farmakodynamiske effekt i løbet af det månedlige eller kvartårlige doseringsinterval.

### Interaktioner

*In vitro* studier indikerer, at lumasiran ikke er et substrat eller en inhibitor for cytokrom P450 (CYP)-enzymmer. Lumasiran forventes ikke at inhibere eller inducere CYP-enzymmer eller at modulere lægemiddeltransportørers aktiviteter.

## Særlige populationer

### *Ældre*

Der er ikke foretaget studier med patienter, der er  $\geq 65$  år gamle. Alder var ikke en væsentlig kovariant i lumisirans farmakokinetik.

### *Køn og race*

I kliniske studier var der ingen forskel i lumasirans plasmaeksposering eller farmakodynamik baseret på køn eller race.

### *Nedsat leverfunktion*

Der er ikke foretaget studier med patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Begrænsede farmakokinetiske data hos patienter med lette og forbigående stigninger i total bilirubin (total bilirubin  $> 1$  til  $1,5 \times \text{ULN}$ ) viste sammenlignelig plasmaeksposering for lumasiran og tilsvarende farmakodynamik som for patienter med normal leverfunktion. Offentliggjort litteratur viser lavere manifestationer af asialoglycoproteinreceptorerne i leveren, dvs. de receptorer, der er ansvarlige for optagelse af lumasiran hos patienter med nedsat leverfunktion. Non-kliniske data antyder, at dette muligvis ikke påvirker leverens optagelse eller farmakodynamik ved terapeutiske doser. Den kliniske relevans af disse data er ukendt.

### *Nedsat nyrefunktion*

Patienter med let nedsat nyrefunktion (eGFR 60 til  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) havde sammenlignelig plasmaeksposering for lumasiran med patienter med normal nyrefunktion (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30 til  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) var  $C_{\max}$  tilsvarende værdien hos patienter med normal nyrefunktion; AUC var 25 % højere baseret på begrænsede data. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR 15 til  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ESRD (eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), eller som er i dialyse (se pkt. 4.2), blev der, inden for den samme kropsvægtskategori, observeret en forbigående 1,8 til 3,6 gange højere  $C_{\max}$  og 1,6 til 3,1 gange højere  $\text{AUC}_{0-\text{last}}$  (se pkt. 5.2). Disse stigninger var forbigående da plasmakoncentrationerne falder til under detektionsniveauet inden for 24 til 48 timer, svarende til patienter uden nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2 Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold). Farmakodynamikken hos patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), herunder ESRD (eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eller dem i dialyse var svarende til patienter med normal nyrefunktion (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.2).

## Pædiatrisk population

Data for børn, der er under 1 år gamle, er begrænsede. Hos børn  $< 20$  kg var lumasiran  $C_{\max}$  2 gange højere pga. den nominelt højere dosis på 6 mg/kg og hurtigere absorptionshastighed. Lumasirans farmakodynamik var sammenlignelig hos pædiatriske patienter (i alderen 4 måneder til 17 år) og hos voksne, på trods af de midlertidigt højere plasmakoncentrationer hos børn  $< 20$  kg, pga. den hurtige distribution af lumasiran overvejende til leveren.

## Kropsvægt

De anbefalede doseringsregimer gav op til 2 gange højere  $C_{\max}$  hos børn  $< 20$  kg, mens AUC var sammenlignelig på tværs af de undersøgt kropsvægte (6,2 til 110 kg).

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Hos rotter, men ikke hos aber, blev der observeret mikroskopiske forandringer i leveren (f.eks. hepatocellulær vakuolisering, mitose og karyomegali), ledsaget af et fald i plasmafibrinogenniveauer og andre laboratorieforandringer. Årsagen til den tilsyneladende gnaverspecificitet er ikke forstået, og relevansen for mennesker er uklar.

Lumasiran viste ingen skadelige virkninger på fertiliteten hos hanner og hunner eller på præ- og postnatal udvikling hos rotter. I embryo-føtale udviklingsstudier hos rotter og kaniner blev der observeret skeletale abnormiteter, men ved eksponeringsniveauer flere gange højere end de humane behandlingseksponeringer. Niveauer uden observerede bivirkninger (NOAEL) var ca. 20 til 70 gange højere (baseret på månedlige eksponeringer).

Et forsøg til fastsættelse af den toksiske dosis hos neonatale rotter viste ikke forøget sensitivitet for rotten under udvikling, hverken med hensyn til lumasirans toksikologi eller farmakologi ved eksponeringer, der var 2 gange højere end de humane behandlingseksponeringer (baseret på månedlige eksponeringer).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumhydroxid (justering af pH-værdi) (E524)  
Phosphorsyre (justering af pH-værdi) (E338)  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

#### Efter anbrud

Når hætteglasset er åbnet, skal lægemidlet anvendes straks.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevar hætteglasset i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.  
Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hætteglas (glas) med en fluorpolymer-belagt gummiprop og aluminiumsforsegling. Hvert hætteglas indeholder 0,5 ml injektionsvæske, opløsning.

Pakning med et hætteglas.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dette lægemiddel er brugsklart og er kun til éngangsbrug.

Kun til subkutan anvendelse

#### Klargøring til administration

- Før administration indsamles materialer, der ikke er inkluderet i pakken, men som er nødvendige for administrationen, hvilket inkluderer en steril sprøjte (0,3 ml, 1 ml eller 3 ml), en 18-gauge (G) kanyler og en 25 G til 31 G kanyler.
- Det krævede volumen af Oxlumo skal beregnes baseret på den anbefalede vægtbaserede dosis (se pkt. 4.2).
- En 18 G kanyler skal anvendes til at trække Oxlumo op fra hætteglasset. Hætteglasset skal holdes opret eller skrånet i en let vinkel, og kanylens flade kant skal pege nedad.
- For et volumen, der er mindre end 0,3 ml, anbefales det at anvende en steril sprøjte på 0,3 ml.
- Lægemidlet skal administreres med en steril kanyler på 25 G til 31 G med en længde på 13 mm eller 16 mm til subkutan injektion.
- Bemærk: Dette lægemiddel bør ikke presses ind i 25 G til 31 G kanylen.
- Sprøjter, overføringskanyler og injektionskanyler bør kun bruges en gang.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1496/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. november 2020  
Dato for seneste fornyelse: 04. august 2025

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE  
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN  
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injektionsvæske, opløsning  
lumasiran

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml af opløsningen indeholder lumasirannatrium svarende til 189 mg lumasiran.

Hvert hætteglas med 0,5 ml indeholder 94,5 mg lumasiran.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer:

Natriumhydroxid (E524)

Phosphorsyre (E338)

Vand til injektionsvæsker

Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

94,5 mg/0,5 ml

1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kun til éngangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevar hætteglasset i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1496/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Oxlumo

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****ETIKET PÅ HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injektionsvæske, opløsning  
lumasiran

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Subkutan anvendelse

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

94,5 mg/0,5 ml

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injektionsvæske, opløsning lumasiran**

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Oxlumo
3. Sådan vil du få Oxlumo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### **Virkning**

Oxlumo indeholder det aktive stof lumasiran.

##### **Anvendelse**

Oxlumo bruges til at behandle primær hyperoxaluri type 1 (PH1) hos voksne og børn i alle aldre.

##### **Hvad er PH1**

PH1 er en sjælden sygdom, der får leveren til at producere for meget af noget, der kaldes oxalat. Dine nyrer fjerner oxalat fra kroppen og det passerer ud i urinen. Hos personer med PH1 kan det ekstra oxalat hobe sig op i nyrerne og medføre nyresten, og det kan forhindre nyrerne i at fungere så godt, som de burde. En ophobning af oxalat kan også beskadige andre dele af kroppen, som f.eks. øjne, hjerte, hud og knogler. Dette kaldes oxalose.

##### **Hvordan virker Oxlumo**

Lumasiran, der er det aktive stof i Oxlumo, reducerer mængden af et enzym, der kaldes glykolatoxidase, som produceres i leveren. Glykolatoxidase er et af de enzymer, der er involveret i oxalatproduktionen. Ved at sænke mængden af enzymet producerer leveren mindre oxalat, og oxalatniveauerne i urinen og blodet falder også. Dette kan hjælpe med at reducere sygdommens virkninger.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at få Oxlumo**

### **Du må ikke få Oxlumo**

- hvis du er meget allergisk over for lumasiran eller et af de øvrige indholdsstoffer i Oxlumo (angivet i punkt 6).

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du får lægemidlet.

Din læge vil muligvis overvåge dig for tegn på metabolisk acidose (syreophobning i kroppen), hvis du har svært nedsat nyrefunktion.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Oxlumo**

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

### **Graviditet**

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller sygeplejerske til råds, før du tager dette lægemiddel. Din læge vil afgøre, om du skal tage Oxlumo baseret ud fra overvejelser omkring de forventede sundhedsfordele for dig samt risici for dit ufødte barn.

### **Amning**

Dette lægemiddel kan passere over i modermælken, og det vil kunne påvirke dit barn. Hvis du ammer, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Din læge vil hjælpe dig med at afgøre, om du skal ophøre med amning eller ophøre med behandling.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Dette lægemiddel påvirker sandsynligvis ikke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

### **Oxlumo indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan vil du få Oxlumo**

### **Så meget Oxlumo vil du få**

Din læge beslutter, hvor meget lægemiddel du skal have. Dosis afhænger af, hvor meget du vejer. Din læge vil justere din dosis, efterhånden som din vægt ændrer sig.

Du vil modtage dine første doser (støddoser) én gang om måneden for 3 doser. Du vil derefter begynde med vedligeholdelsesdosering én måned efter den sidste støddosis.

#### Kropsvægt under 10 kg

- Støddoser: 6 mg for hvert kg af din vægt, indgivet én gang om måneden for 3 doser.
- Vedligeholdelsesdosering: 3 mg for hvert kg af din vægt, indgivet én gang om måneden, begyndende en måned efter den sidste støddosis.

#### Kropsvægt fra 10 kg til mindre end 20 kg

- Støddoser: 6 mg for hvert kg af din vægt, indgivet én gang om måneden for 3 doser.
- Vedligeholdelsesdosering: 6 mg for hvert kg af din vægt, indgivet én gang hver 3. måned, begyndende en måned efter den sidste støddosis.

#### Kropsvægt på 20 kg eller mere

- Støddoser: 3 mg for hvert kg af din vægt, indgivet én gang om måneden for 3 doser.
- Vedligeholdelsesdosering: 3 mg for hvert kg af din vægt, indgivet én gang hver 3. måned, begyndende en måned efter den sidste støddosis.

### **Sådan vil du få Oxlumo**

Du vil få dette lægemiddel af en læge eller sygeplejerske.

- Det gives som en injektion under huden (subkutan) i maveregionen (abdomen) eller i visse tilfælde i overarmen eller låret. Du vil få injektionen på forskellige steder fra den ene injektion til den næste.
- Afhængigt af din dosis kan det være nødvendigt at give mere end én subkutan injektion.
- Din læge eller sygeplejerske vil ikke injicere i hudområder, der er arrede, røde, betændte eller hævede.

### **Hvis du har fået for meget Oxlumo**

I det usandsynlige tilfælde, at lægen eller sygeplejersken giver dig for meget (en overdosis), vil de tjekke dig for bivirkninger.

### **Hvis du har glemt at få en dosis af Oxlumo**

Hvis du har glemt at få en dosis af Oxlumo, skal du tage kontakt til din læge eller sygeplejerske så hurtigt som muligt, angående hvornår du kan få din næste dosis.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan forekomme, når man får Oxlumo:

**Meget almindelige:** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- Rødme, smerter, kløe, hævelse, ubehag, farveændringer, knuder, hårdhed, udslæt, blå mærker eller hudafskalninger på injektionsstedet (reaktioner på injektionsstedet).
- Smerter eller ubehag i maven (abdominalsmerter)

**Ikke kendt:** hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- En form for allergisk reaktion (overfølsomhed) med symptomer som udslæt, irritation i svælget og rindende øjne.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Lægemidlet er kun til éngangsbrug. Når hætteglasset er åbnet, skal det bruges med det samme.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevar hætteglasset i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Din læge eller sygeplejerske vil bortskaffe lægemiddelrester.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Oxlumo indeholder:

- Aktivt stof: lumasiran.
- Hvert hætteglas indeholder lumasirannatrium svarende til 94,5 mg lumasiran.
- Øvrige indholdsstoffer: Vand til injektionsvæsker, natriumhydroxid (E524) og phosphorsyre (E338) (se "Oxlumo indeholder natrium" i punkt 2).

### Udseende og pakningsstørrelser

Dette lægemiddel er en klar, farveløs til gul injektionsvæske, opløsning til subkutan anvendelse.

Hver pakning indeholder et hætteglas med 0,5 ml opløsning til engangsbrug.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

Medison Pharma Lithuania UAB  
Tel: +370 37 213824  
medinfo.lithuania@medisonpharma.com

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

Medison Pharma s.r.o.  
Tel: +420 221 343 336  
medinfo.czechia@medisonpharma.com

#### Magyarország

Medison Pharma Hungary Kft  
Tel.: +36 1 293 0955  
medinfo.hungary@medisonpharma.com

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Medison Pharma Estonia OÜ  
Tel: +372 679 5085  
medinfo.estonia@medisonpharma.com

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Medison Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 152 49 42  
medinfo.poland@medisonpharma.com

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Medison Pharma s.r.o.  
Tel: +421 2 201 109 65  
medinfo.slovakia@medisonpharma.com

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Medison Pharma Latvia SIA

Tel: +371 67 717 847

medinfo.latvia@medisonpharma.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret.****Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

-----

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Brugsanvisning

Kun til subkutan anvendelse.

- Saml materialer, der ikke er inkluderet i pakken, men som er nødvendige for administrationen, hvilket inkluderer en steril sprøjte (0,3 ml, 1 ml eller 3 ml), en 18-gauge (G) kanylen og en 25 G til 31 G kanylen.
- Beregn det krævede volumen af Oxlumo ud fra den anbefalede vægtbaserede dosis. Såfremt dosis er på mere end 0,5 ml, skal du anvende mere end ét hætteglas. Det maksimale acceptable volumen i en enkelt injektion er 1,5 ml. Hvis det er nødvendigt at give mere end 1,5 ml, kan du være nødt til at give mere end én subkutan injektion.
- Anvend en 18 G kanylen til at trække Oxlumo op fra hætteglasset. Hold hætteglasset opret eller skrånet i en let vinkel og sørg for, at kanylens flade kant peger nedad.
- Hold kanylen og sprøjten opret, og bank let på sprøjten, så eventuelle bobler samles i toppen. Når boblerne er samlet i toppen, skal du trykke forsigtigt på stemplet for at fjerne boblerne fra sprøjten. Kontrollér, for at sikre, at der er den korrekte mængde lægemiddel i sprøjten.
- Administrér lægemidlet med en steril kanylen på 25 G til 31 G med en længde på 13 mm eller 16 mm til subkutan injektion. For et volumen, der er mindre end 0,3 ml, anbefales det at anvende en steril sprøjte på 0,3 ml.
- Bemærk: Lægemidlet må ikke skubbes ind i kanylen på 25 G til 31 G. Når der anvendes 0,3 ml (insulin)-sprøjter, må boblen ikke presses ud af kanylen.
- Injektionen kan gives i abdomen, overarme eller lår. Overvej at veksle mellem injektionssteder. Må ikke administreres i arvæv eller områder med rødmen, inflammation eller hævelse.
- Bemærk: Ved administration af subkutane injektioner i maven skal en cirkel med en diameter på 2 cm rundt om navlen undgås.
- Rengør det planlagte område til injektionen med en alkoholserviet, og vent på at området tørrer helt.
- Rengør det planlagte område til injektionen med en alkoholserviet, og vent på at området tørrer helt.
- Sørg for at bruge korrekt injektionsteknik. Må ikke injiceres i en vene eller muskel.
- Indfør kanylen i en ret vinkel (90 grader) for at give injektionen lige under huden. Hos patienter med meget lidt subkutan væv skal kanylen indføres i en 45-graders vinkel.
- Tryk ikke ned på stemplet, mens huden perforeres. Når kanylen er indført gennem huden, skal du slippe den sammenklemte hud og langsomt og roligt administrere dosis. Når lægemidlet er administreret, skal du tælle i mindst 5 sekunder, inden du trækker kanylen ud af huden. Tryk gaze eller en vatkugle let på injektionsstedet efter behov. Sæt ikke hættten på kanylen igen.
- Bemærk: For at undgå vævsskade, hæmatomer og blå mærker må der ikke aspireres, efter kanylen er indført.

- Hvis der er behov for flere injektioner til en enkelt dosis af Oxlumo, skal injektionsstederne være mindst 2 cm fra hinanden.
- Brug kun hætteglasset én gang. Når dosis er administreret, skal alt ubrugt lægemiddel bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.
- Brug kun sprøjter, overføringskanyler og injektionskanyler én gang. Bortskaf alle brugte sprøjter og kanyler i henhold til lokale retningslinjer.