

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ml oplossing bevat lumasirannatrium dat gelijkstaat aan 189 mg lumasiran.

Elke injectieflacon bevat 94,5 mg lumasiran in 0,5 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze tot gele oplossing (pH ongeveer 7; osmolaliteit 240 tot 360 mOsm/kg).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Oxlumo is geïndiceerd voor de behandeling van primaire hyperoxalurie type 1 (PH1) in alle leeftijdsgroepen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart en onder toezicht zijn van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hyperoxalurie.

Dosering

Oxlumo wordt toegediend door middel van een subcutane injectie.

De aanbevolen dosis Oxlumo bestaat uit oplaaddoses die in 3 doses eenmaal per maand worden toegediend, gevolgd door onderhoudsdoses beginnend één maand na de laatste oplaaddosis, zoals vermeld in tabel 1. De dosering is gebaseerd op het lichaamsgewicht.

De patiëntdosering (in mg) en het volume (in ml) moeten als volgt worden berekend:

Lichaamsgewicht patiënt (kg) × dosering (mg/kg) = totale hoeveelheid (mg) geneesmiddel die moet worden toegediend.

Totale hoeveelheid (mg) gedeeld door concentratie (189 mg/ml) = totale hoeveelheid (ml) geneesmiddel die moet worden geïnjecteerd.

Tabel 1: Op gewicht gebaseerd doseringsschema voor Oxlumo

Lichaamsgewicht	Oplaaddosis	Onderhoudsdosis (beginnend één maand na de laatste oplaaddosis)
minder dan 10 kg	6 mg/kg eenmaal per maand in 3 doses	3 mg/kg eenmaal per maand, beginnend één maand na de laatste oplaaddosis
10 kg tot minder dan 20 kg	6 mg/kg eenmaal per maand in 3 doses	6 mg/kg eenmaal per 3 maanden (elk kwartaal), beginnend één maand na de laatste oplaaddosis
20 kg en meer	3 mg/kg eenmaal per maand in 3 doses	3 mg/kg eenmaal per 3 maanden (elk kwartaal), beginnend één maand na de laatste oplaaddosis

Patiënten die hemodialyse ondergaan

Dien Oxlumo bij toediening op dialysedagen na de hemodialyse toe.

Gemiste dosis

Als een dosis te laat wordt toegediend of wordt overgeslagen, moet de behandeling zo spoedig mogelijk alsnog worden toegediend. Ga vanaf de laatst toegediende dosis verder met de voorgeschreven maandelijkse of driemaandelijkse dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Oxlumo werd niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een tijdelijke verhoging van het totale bilirubinegehalte (totaal bilirubine > 1 tot 1,5×ULN). Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 90 ml/min/1,73 m²), waaronder eindstadium nierinsufficiëntie (end-stage renal disease, ESRD), of voor patiënten die dialyse ondergaan. Er zijn weinig gegevens beschikbaar over patiënten met ESRD en patiënten die dialyse ondergaan en deze patiënten moeten met voorzichtigheid worden behandeld (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Over patiënten jonger dan 1 jaar zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar. Voorzichtigheid is geboden bij behandeling van deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Alleen voor subcutaan gebruik.

Dit geneesmiddel wordt geleverd als een gebruiksklare oplossing in een injectieflacon voor eenmalig gebruik.

- Het vereiste volume Oxlumo moet worden berekend op basis van de aanbevolen dosis die op het gewicht is gebaseerd, zoals vermeld in tabel 1.
- Als de dosis meer dan 0,5 ml (94,5 mg) is, is er meer dan één injectieflacon nodig.
- Het maximaal aanvaardbare enkelvoudige injectievolume is 1,5 ml. Doses van meer dan 1,5 ml moeten worden toegediend door middel van meerdere injecties (waarbij de totale dosis

gelijkmatig moet worden verdeeld over de spuiten en iedere injectie ongeveer dezelfde hoeveelheid moet bevatten) om eventueel ongemak op de injectieplaats vanwege het injectievolume te minimaliseren.

- U dient te voorkomen dat het geneesmiddel op de punt van de naald komt voordat de naald zich in de subcutane ruimte bevindt.
- Dit geneesmiddel moet subcutaan worden geïnjecteerd in de buik, bovenarmen of dijen.
- In het geval van opeenvolgende injecties of doses wordt aanbevolen om van injectieplaats te veranderen.
- Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend in littekenweefsel of gebieden die rood, ontstoken of opgezwollen zijn.

Oxlumo moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Voor instructies over de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening zie rubriek 6.6.

Voor gebruiksinstructies zie de informatie die alleen bestemd is voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, aan het einde van de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

Ernstige overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige of eindstadium nierinsufficiëntie

Behandeling met lumasiran verhoogt het glycolaatgehalte in plasma, waardoor het risico op metabole acidose of verergering van bestaande metabole acidose bij patiënten met ernstige of eindstadium nierziekte, groter wordt. Daarom moeten deze patiënten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van metabole acidose.

Matige of ernstige leverinsufficiëntie

Bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie kan de behandeling minder werkzaam zijn. Daarom moet de werkzaamheid bij deze patiënten worden gecontroleerd (zie rubriek 5.2).

Hulpstof met bekend effect

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen klinisch onderzoek naar interacties met andere geneesmiddelen uitgevoerd (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdig gebruik met pyridoxine

Gelijktijdig gebruik van pyridoxine had geen noemenswaardige invloed op de farmacodynamiek of farmacokinetiek van lumasiran.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van lumasiran bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek duidt niet op directe of indirecte schadelijke gevolgen met betrekking tot reproductieve toxiciteit (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Oxlumo tijdens de zwangerschap kan worden overwogen, waarbij de

verwachte gezondheidsvoordelen voor de vrouw en de mogelijke risico's voor de foetus in overweging moeten worden genomen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of lumasiran of metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Oxlumo moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van lumasiran op de vruchtbaarheid bij de mens. In dieronderzoek werd geen invloed op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Oxlumo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen waren injectieplaatsreactie (35%) en buikpijn (16%).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen geassocieerd met lumasiran verkregen uit klinisch onderzoek en spontane meldingen worden vermeld in onderstaande tabel. De bijwerkingen zijn weergegeven aan de hand van de MedDRA-voorkeurstermen (PT's) binnen de MedDRA-systeem-/orgaanklassen (SOC) en worden gepresenteerd volgens frequentie. De frequentie van de bijwerkingen wordt weergegeven volgens de volgende categorieën: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Bijwerkingen

Systeem-/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid ^a	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Abdominale pijn ^b	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatsreactie ^c	Zeer vaak

^a Bijwerkingen gemeld tijdens postmarketinggebruik.

^b Omvat buikpijn, pijn in de bovenbuik, pijn in de onderbuik, abdominaal ongemak en een zachtheid van de buik.

^c Omvat injectieplaatsreactie, injectieplaatserytheem, injectieplaatspijn, injectieplaatspruritus, zwelling van injectieplaats, ongemak op injectieplaats, verkleuring op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, verharding op de injectieplaats, uitslag op de injectieplaats, injectieplaatskneuzing, injectieplaatsshematoom en exfoliatie van injectieplaats.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Injectieplaatsreacties

Tijdens placebogecontroleerd en open-label klinisch onderzoek werden bij 34 van de 98 patiënten (34,7%) injectieplaatsreacties gemeld. De vaakst gemelde symptomen waren erytheem, zwelling, pijn,

hematoom, pruritus en verkleuring. Het merendeel van de injectieplaatsreacties begon op de dag van toediening, met < 2% injectieplaatsreacties die 5 of meer dagen na toediening optraden. De injectieplaatsreacties waren over het algemeen mild, genazen binnen twee dagen en hadden geen onderbreking of stopzetting van de behandeling tot gevolg.

Buikpijn

Tijdens het placebogecontroleerde onderzoek werd buikpijn gemeld bij 1 van de 13 (7,7%) met placebo behandelde patiënten en 4 van de 26 (15,4%) met lumasiran behandelde patiënten. Tijdens de placebogecontroleerde en open-label klinische onderzoeken maakten 16 van de 98 patiënten (16,3%) melding van buikpijn, waaronder pijn in de boven- of onderbuik, abdominaal ongemak of een gevoelige buik. De meeste voorvallen waren mild, van voorbijgaande aard en gingen over zonder behandeling. Geen enkel voorval resulteerde in het staken van de behandeling.

Veiligheid op lange termijn

Het veiligheidsprofiel van lumasiran in de open-label verlengingsperiodes van ILLUMINATE-A en ILLUMINATE-B (mediane duur van behandeling respectievelijk 55 maanden en 55,5 maanden) kwam overeen met het bekende veiligheidsprofiel van lumasiran.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van lumasiran was vergelijkbaar bij pediatrische (4 maanden tot 17 jaar oud) en volwassen patiënten met PH1.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt als medisch geïndiceerd te controleren op klachten of verschijnselen van bijwerkingen en een gepaste symptomatische behandeling in te stellen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen bij metabole aandoeningen, overige, ATC-code: A16AX18

Werkingsmechanisme

Lumasiran is een dubbelstrengs klein interfererend ribonucleïnezuur (siRNA) dat de spiegels van het enzym glycolaatoxidase (GO) verlaagt doordat het zich door middel van RNA-interferentie richt tegen het messenger-RNA (mRNA) van het hydroxyzuuroxidase 1-gen (*HAOI*) in hepatocyten. Een verlaagde GO-enzymspiegel zorgt voor een kleinere hoeveelheid beschikbaar glyoxylaateen, een substraat voor oxalaatproductie. Dit resulteert in een daling van de oxalaatspiegel in de urine en in het plasma, de onderliggende oorzaak van ziektemanifestaties bij patiënten met PH1. Omdat het GO-enzym zich stroomopwaarts bevindt van het deficiënte enzym alanine-glyoxylaateaminotransferase (AGT) dat PH1 veroorzaakt, is het werkingsmechanisme van lumasiran onafhankelijk van de onderliggende mutatie van het *AGXT*-gen.

Immunogeniciteit

Bij patiënten met PH1 en gezonde vrijwilligers die Oxlumo in klinische onderzoeken kregen toegediend, werden antilichamen tegen het geneesmiddel (*anti drug antibodies*, ADA) gedetecteerd (7 van de 120 (5,8%) personen testten positief op ADA). De ADA-titers waren laag en over het algemeen van voorbijgaande aard en er werden geen aanwijzingen geobserveerd van enige invloed van ADA op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid. De gegevens zijn echter nog beperkt.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van lumasiran werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten van 6 jaar en ouder met PH1 (ILLUMINATE-A), in een eenarmig klinisch onderzoek bij patiënten jonger dan 6 jaar oud met PH1 (ILLUMINATE-B) en in een eenarmig klinisch onderzoek bij pediatrische en volwassen patiënten met PH1 met gevorderde nierziekte, waaronder patiënten die hemodialyse ondergingen (ILLUMINATE-C).

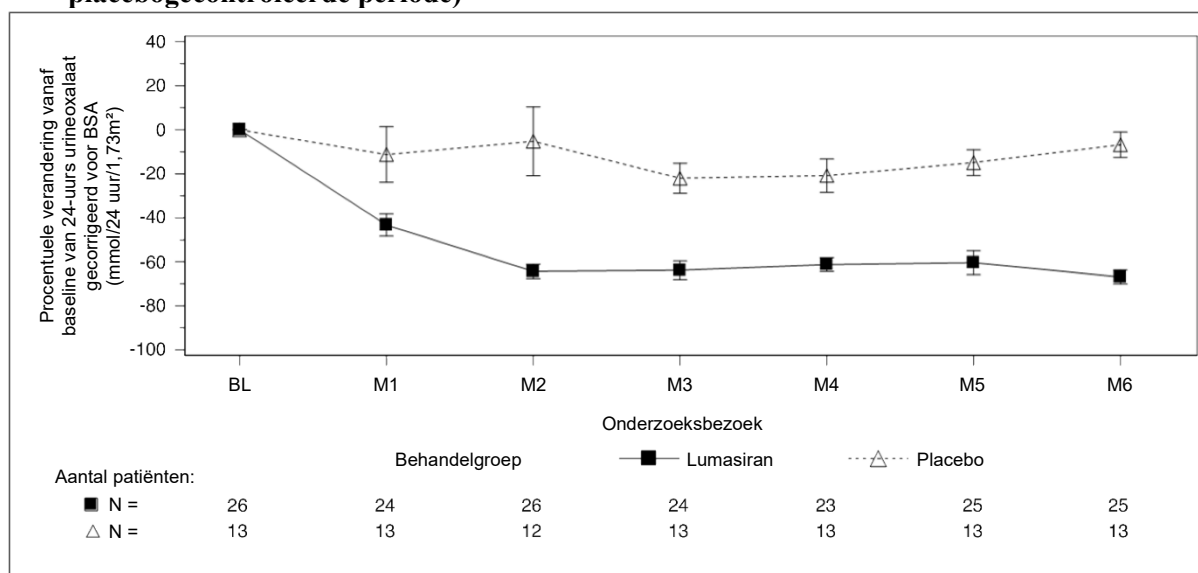
ILLUMINATE-A

In totaal werden 39 patiënten met PH1 in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd geïncludeerd om tijdens de 6 maanden durende dubbelblinde, placebogecontroleerde periode subcutane doses lumasiran of een placebo toegediend te krijgen. Patiënten van 6 jaar en ouder met een $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m² werden geïncludeerd en kregen 3 maandelijks oplaaddoses van 3 mg/kg lumasiran of placebo toegediend, gevolgd door driemaandelijks onderhoudsdoses van 3 mg/kg lumasiran of placebo (zie rubriek 4.2). Na de 6 maanden durende dubbelblinde behandelperiode gingen patiënten, met inbegrip van de patiënten die oorspronkelijk in de placebogroep waren ingedeeld, verder met een verlengingsperiode waarin lumasiran werd toegediend gedurende maximaal 54 maanden. De totale blootstelling aan lumasiran bedroeg 165,7 patiëntjaren.

Tijdens de 6 maanden durende dubbelblinde, placebogecontroleerde behandelperiode kregen 26 patiënten lumasiran en 13 patiënten een placebo toegediend. De mediane leeftijd van de patiënten op het moment van de eerste dosis was 14,9 jaar (bereik van 6,1 tot 61 jaar); 66,7% van de patiënten was mannelijk en 76,9% was blank. De mediane 24-uurs urineoxalaatexcretie gecorrigeerd voor lichaamsoppervlak (BSA) bij baseline was 1,72 mmol/24 uur/1,73 m², de mediane urineoxalaat:creatinine-ratio in een urinemonster (spot) was bij baseline 0,21 mmol/mmol, en de mediane plasmaoxalaatspiegel bij baseline was 13,1 μ mol/l. In totaal had 33,3% van de patiënten een normale nierfunctie ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²), 48,7% had een lichte nierfunctiestoornis ($eGFR$ van 60 tot < 90 ml/min/1,73 m²) en 18% had een matige nierfunctiestoornis ($eGFR$ van 30 tot < 60 ml/min/1,73 m²). Van de patiënten die aan het onderzoek deelnamen, maakte 84,6% bij baseline melding van een geschiedenis van symptomatische nierstenen en maakte 53,8% bij baseline melding van een geschiedenis van nefrocalcinose. De behandelarmen waren bij baseline gebalanceerd voor leeftijd, urineoxalaatspiegel en $eGFR$.

Het primaire eindpunt was de procentuele reductie vanaf baseline van de 24-uurs urineoxalaatexcretie gecorrigeerd voor BSA, gemiddeld over maand 3 tot en met maand 6. Lumasiran werd geassocieerd met een statistisch significante reductie van 65,4% van de 24-uurs urineoxalaatexcretie gecorrigeerd voor BSA, vergeleken met 11,8% in de placebogroep. Dit is een verschil van 53,5% (95%-BI: 44,8; 62,3; $p < 0,0001$). Consistent met het primaire eindpunt werd in de lumasiranarm in maand 6 een reductie van 60,5% van de urineoxalaat:creatinine-ratio in een punctueel urinemonster (spot) waargenomen, vergeleken met een toename van 8,5% in de placeboarm. Bovendien was bij patiënten die met lumasiran werden behandeld sprake van een snelle en blijvende daling van 24-uurs urineoxalaat gecorrigeerd voor BSA, zoals te zien is in figuur 1.

Figuur 1: ILLUMINATE-A: Procentuele verandering vanaf baseline van 24-uurs urineoxalaat gecorrigeerd voor BSA per maand (6 maanden durende dubbelblinde, placebogecontroleerde periode)



Afkortingen: BL=baseline; BSA=lichaamsoppervlak; M=maand; SEM=standaardafwijking van het gemiddelde. Resultaten zijn geplotted als gemiddelde ($\pm$ SEM) van de procentuele verandering vanaf baseline.

In maand 6 behaalde een groter deel van de met lumasiran behandelde patiënten een normale of bijna normale spiegel van 24-uurs urineoxalaat gecorrigeerd voor BSA ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) vergeleken met de met placebo behandelde patiënten, zoals te zien is in tabel 3.

Tabel 3: ILLUMINATE-A: Resultaten secundaire eindpunten gedurende de 6 maanden durende dubbelblinde, placebogecontroleerde periode

Eindpunten	Lumasiran (N=26)	Placebo (N=13)	Behandelverschil (95%-BI)	p-waarde
Deel van de patiënten met 24-uurs urineoxalaatspiegels gelijk aan of lager dan ULN [‡]	0,52 (0,31; 0,72) [§]	0 (0; 0,25) [§]	0,52 (0,23; 0,70) [¶]	0,001 [#]
Deel van de patiënten met 24-uurs urineoxalaatspiegels gelijk aan of lager dan $1,5 \times \text{ULN}$ [‡]	0,84 (0,64; 0,95) [§]	0 (0; 0,25) [§]	0,84 (0,55; 0,94) [¶]	< 0,0001 [#]
Procentuele reductie van plasmaoxalaat vanaf baseline ^{*p}	39,8 (2,9) [†]	0,3 (4,3) [†]	39,5 (28,9; 50,1)	< 0,0001

Afkortingen: ULN = bovenlimiet van de normaalwaarde; SEM = standaardafwijking van het gemiddelde

Resultaten zijn gebaseerd op vloeistofchromatografie met tandemmassaspectrometrie (LC-MS/MS).

* De schatting gebaseerd op het gemiddelde van het LS-gemiddelde van de procentuele reductie in maand 3, 4, 5 en 6 met behulp van een gemengd model voor herhaalde metingen.

[†] LS-gemiddelde (SEM).

[‡] ULN = 0,514 mmol/24 uur/1,73 m² voor 24-uurs urineoxalaat gecorrigeerd voor BSA.

[§] 95%-BI gebaseerd op een betrouwbaarheidsinterval bepaald met de Clopper-Pearson (exact)-methode.

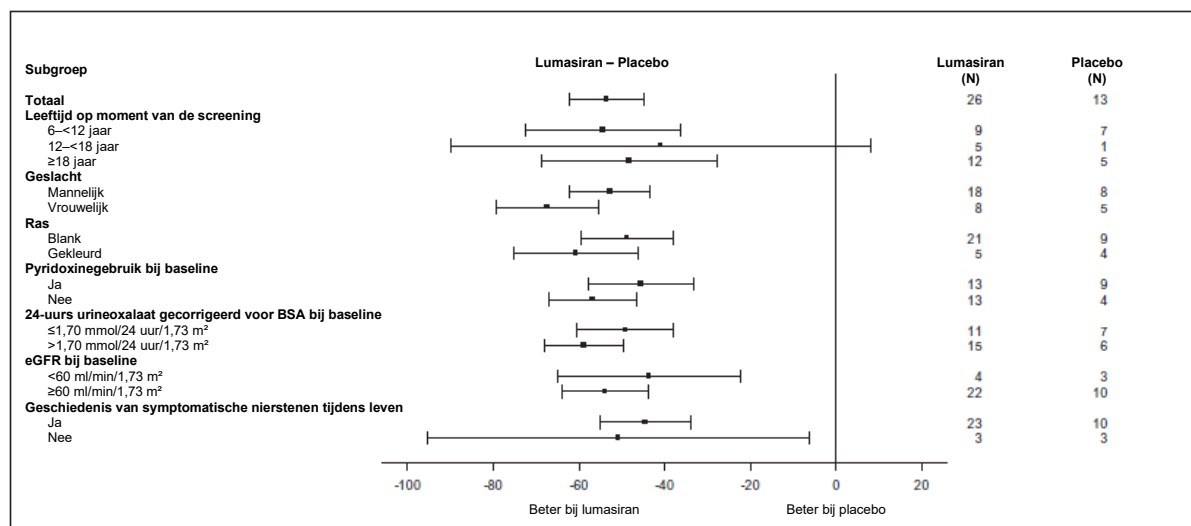
[¶] Berekend met behulp van de Newcombe-methode gebaseerd op de Wilson-score.

[#] p-waarde is gebaseerd op Cochran–Mantel–Haenszel-test gestratificeerd op 24-uurs urineoxalaat gecorrigeerd voor BSA bij baseline ($\leq 1,70$ vs. $> 1,70$ mmol/24 uur/1,73 m²).

^p Geanalyseerd bij 23 met lumasiran behandelde patiënten en 10 met placebo behandelde patiënten met spiegels bij baseline waarbij een reductie mogelijk was.

De reductie van 24-uurs urineoxalaat gecorrigeerd voor BSA vanaf baseline bij patiënten met PH1 die lumasiran kregen toegediend vergeleken met patiënten die placebo kregen toegediend was hetzelfde in alle vooraf gespecificeerde subgroepen, waaronder leeftijd, geslacht, ras, nierfunctiestoornis, gebruik van pyridoxine (vitamine B₆) bij baseline en geschiedenis van symptomatische nierstenen (figuur 2).

Figuur 2: ILLUMINATE-A: Procentuele verandering vanaf baseline van 24-uurs urineoxalaat gecorrigeerd voor BSA, subgroepanalyse



De lagere oxalaatspiegels waargenomen tijdens de dubbelblinde periode werden behouden tijdens voortzetting van de behandeling met lumasiran gedurende maximaal 60 maanden van de verlengingsperiode van het onderzoek. eGFR, niersteenvoorvallen (gemeld als voorvallen per manjaar) en medullaire nefrocalcinose werden beoordeeld gedurende de 6 maanden durende dubbelblinde periode en verlengingsperiode, in totaal gedurende maximaal 60 maanden.

eGFR bleef stabiel bij patiënten die lumasiran kregen toegediend. De gemiddelde jaarlijkse mate van verandering vanaf baseline tijdens behandeling met lumasiran gedurende maximaal 60 maanden was -0,63 ml/min/1,73 m²/jaar.

Het percentage gemelde niersteenvoorvallen per manjaar bij patiënten die in ILLUMINATE-A gerandomiseerd werden naar lumasiran en placebo, staat vermeld in tabel 4.

Tabel 4: ILLUMINATE-A: percentage gemelde niersteenvoorvallen per manjaar in de lumasiran- en placebogroep

Tijdperiode	Lumasiran Percentage (95%-BI)	Placebo Percentage (95%-BI)
12 maanden voorafgaand aan toestemming	3,19 (2,57; 3,96)	0,54 (0,26; 1,13)
6 maanden durende dubbelblinde periode	1,09 (0,63; 1,88)	0,66 (0,25; 1,76)

Tijdens de verlengde open-label behandeling met lumasiran gedurende maximaal 60 maanden bedroeg het percentage niersteenvoorvallen 0,49 per manjaar; 53,8% van de patiënten had geen niersteenvoorvallen.

De resultaten voor medullaire nefrocalcinose, beoordeeld op basis van nierecho's van maand 6 ten opzichte van baseline, staan vermeld in tabel 5.

Tabel 5: ILLUMINATE-A: patiënten met medullaire nefrocalcinose in maand 6 van de dubbelblinde, placebogecontroleerde periode ten opzichte van baseline*

Tijdstip	Behandeling (n)	Verbetering	Geen verandering	Verslechtering
Maand 6	Lumasiran (N=22)	3	19	0
	Placebo (N=12)	0	11	1

* Patiënten met nierecho's bij baseline en op het relevante tijdstip werden beoordeeld.

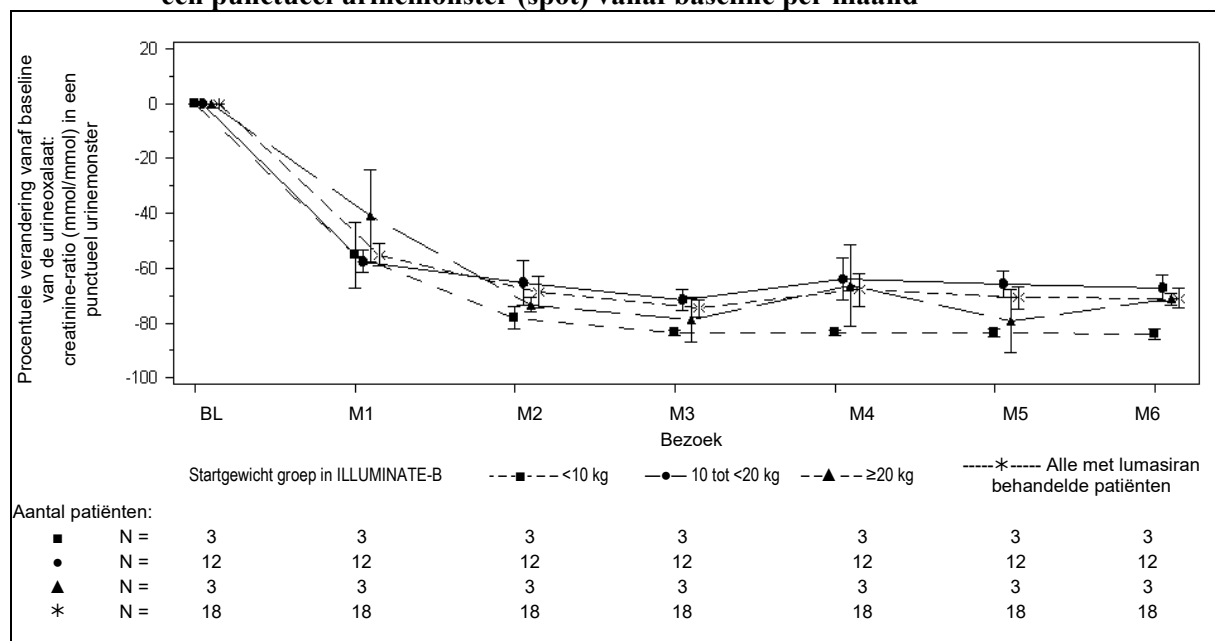
De evaluatie van medullaire nefrocalcinose werd uitsluitend uitgevoerd bij een deel van de onderzoekspopulatie (17/26 patiënten met lumasiran/lumasiran en 6/13 patiënten met placebo/lumasiran werden geëvalueerd bij zowel baseline als aan het einde van de 54 maanden durende verlengingsperiode). Bij deze subpopulatie werd een algemene tendens voor verbetering in de loop van de tijd aangetoond.

ILLUMINATE-B

In totaal werden 18 patiënten geïncludeerd en behandeld met lumasiran in een nog steeds lopend, eenarmig multicenteronderzoek bij patiënten met PH1 (ILLUMINATE-B). In het onderzoek werden patiënten opgenomen die jonger dan 6 jaar waren, met een eGFR > 45 ml/min/1,73 m² voor patiënten van 12 maanden en ouder en een normaal serumcreatinine voor patiënten van jonger dan 12 maanden. Tijdens de eerste analyse na 6 maanden, wogen 3 patiënten minder dan 10 kg bij de eerste dosis, 12 patiënten wogen tussen de 10 en 20 kg en 3 patiënten wogen 20 kg of meer bij de eerste dosis. De mediane leeftijd van de patiënten ten tijde van de eerste dosis was 51,4 maanden (bereik van 4 tot 74 maanden); 55,6% van de patiënten was vrouwelijk en 88,9% was blank. De mediane urineoxalaat:creatinine-ratio in een urinemonster (spot) was bij baseline 0,47 mmol/mmol. Na de primaire analyseperiode van 6 maanden begonnen patiënten aan een verlengingsperiode met toediening van lumasiran gedurende maximaal 60 maanden. De algehele blootstelling aan lumasiran bedroeg 83,2 patiëntjaren.

In maand 6 behaalden de patiënten die met lumasiran werden behandeld een reductie van 72% (95%-BI: 66,4; 77,5) van de urineoxalaat:creatinine-ratio in een urinemonster (spot) vanaf baseline (gemiddelde van maand 3 tot en met maand 6), het primaire eindpunt. Lumasiran werd geassocieerd met snelle, blijvende verlagingen van de urineoxalaat:creatinine-ratio in een punctueel urinemonster (spot) (figuur 3). Deze waren voor alle gewichtsstrata hetzelfde. De procentuele daling van urineoxalaatexcretie werd behouden tijdens voortzetting van de behandeling met lumasiran tot en met maand 60, met een gemiddelde (SEM) procentuele daling ten opzichte van de baseline van de urineoxalaat:creatinine-ratio in een punctueel urinemonster (spot) van 74,5% (4,25), en dit behandelingseffect was consistent met gegevens van ILLUMINATE-A.

Figuur 3: ILLUMINATE-B: procentuele verandering van de urineoxalaat:creatinine-ratio in een punctueel urinemonster (spot) vanaf baseline per maand



In maand 6 bereikten negen van de 18 patiënten bijna normalisatie ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) van de urineoxalaat:creatinine-ratio in een punctueel urinemonster (spot), waaronder 1 patiënt die normalisatie ($\leq \text{ULN}$) bereikte. In maand 12 bereikten tien van de 18 patiënten bijna normalisatie

($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) van de urineoxalaat:creatinine-ratio in een punctueel urinemonster (spot), waaronder 2 patiënten die normalisatie ($\leq \text{ULN}$) bereikten.

Bovendien werd vanaf baseline tot maand 6 (gemiddelde van maand 3 tot maand 6) een gemiddelde plasmaoxalaatreductie van 31,7% (95%-BI: 23,9; 39,5) waargenomen. De lagere plasmaoxalaatspiegels die in de primaire analyseperiode werden waargenomen, werden behouden tot en met maand 60 tijdens voortzetting van de behandeling met lumasiran, met een gemiddelde reductie van 24,8% (95%-BI: 15,7; 59,5) in maand 60.

eGFR bleef stabiel bij alle patiënten bij wie de dosering werd voortgezet. De jaarlijkse mate van verandering in eGFR vanaf baseline tijdens behandeling met lumasiran gedurende maximaal 60 maanden was 0,26 ml/min/1,73 m²/jaar.

Het percentage gemelde niersteenvoorvallen per manjaar in de periode van 12 maanden voorafgaand aan toestemming en tijdens de 6 maanden durende primaire analyseperiode was respectievelijk 0,24 (95%-BI: 0,09; 0,63) en 0,24 (95%-BI: 0,06; 0,96). Het totale percentage niersteenvoorvallen per manjaar in maand 60 van het onderzoek bedroeg 0,11 (95%-BI: 0,06; 0,21) en bij 77,8% van de patiënten traden geen niersteenvoorvallen op tijdens het onderzoek.

Uit de evaluatie van medullaire nefrocalcinose bleek een trend naar verbetering gedurende een periode van 60 maanden. Van de 18 patiënten die gedurende 60 maanden werden behandeld, hadden 14 patiënten medullaire nefrocalcinose bij baseline. Van de 14 patiënten vertoonden 12 patiënten verbetering, waarbij 10 patiënten geen nefrocalcinose meer hadden (gedefinieerd als graad 0 aan beide zijden), vertoonde 1 patiënt geen verandering en was 1 patiënt onbepaald (één nier verbeterde, terwijl de andere verslechterde). Alle 4 patiënten die bij baseline geen nefrocalcinose hadden, vertoonden geen verandering na 60 maanden.

ILLUMINATE-C

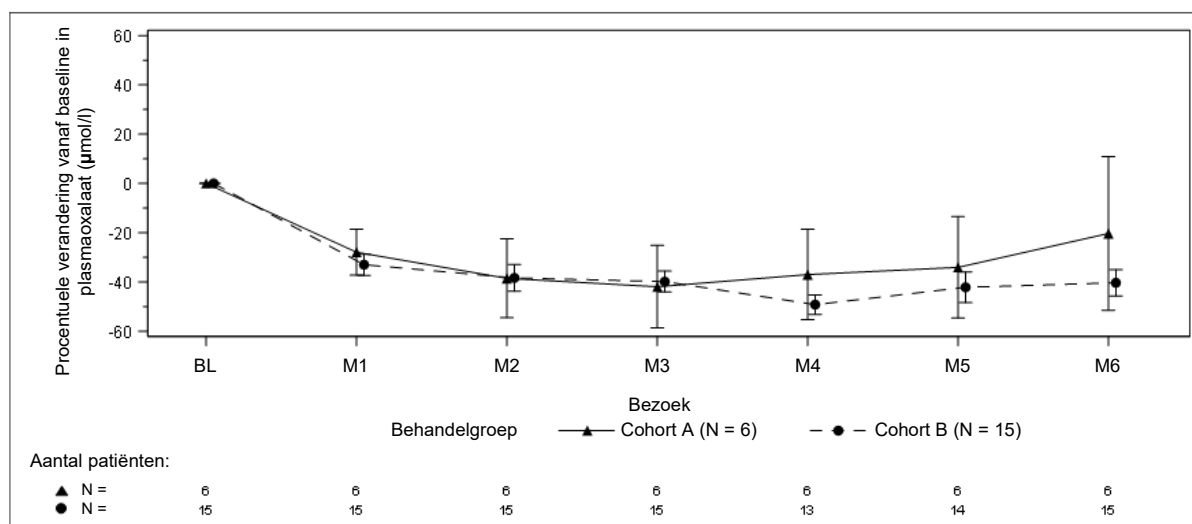
In totaal werden 21 patiënten geïncludeerd en met lumasiran behandeld in een lopend eenarmig multicenteronderzoek bij patiënten met PH1 en gevorderde nierziekte (eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² bij patiënten van 12 maanden en ouder en verhoogde serumcreatinine bij patiënten jonger dan 12 maanden), waaronder patiënten die hemodialyse ondergaan. ILLUMINATE-C heeft 2 cohorten: cohort A bestaat uit 6 patiënten die op het moment van opname in het onderzoek geen dialyse nodig hadden en cohort B bestaat uit 15 patiënten die een stabiel behandelingschema voor hemodialyse volgden. Patiënten kregen het aanbevolen doseringsschema voor lumasiran op basis van lichaamsgewicht (zie rubriek 4.2).

De mediane leeftijd van de patiënten bij de eerste dosis was 8,9 jaar (variërend van 0 tot 59 jaar), 57,1% was man en 76,2% was blank. De mediane plasmaoxalaatspiegel voor patiënten uit cohort A was 57,94 $\mu\text{mol/l}$. De mediane plasmaoxalaatspiegel voor patiënten uit cohort B was 103,65 $\mu\text{mol/l}$.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was de procentuele verandering in plasmaoxalaat vanaf baseline tot maand 6 (gemiddelde van maand 3 tot maand 6) voor cohort A (N=6) en de procentuele verandering in plasmaoxalaat van vóór de dialyse vanaf baseline tot maand 6 (gemiddelde van maand 3 tot maand 6) voor cohort B (N=15).

Tijdens de 6 maanden durende primaire analyseperiode was er bij patiënten in beide cohorten al in maand 1 een verlaging in het plasmaoxalaat. De procentuele verandering vanaf baseline tot maand 6 (gemiddelde van maand 3 tot maand 6) in plasmaoxalaatspiegels voor cohort A was een verschil in LS-gemiddelde van -33,3% (95%-BI: -81,82; 15,16) en het LS-gemiddelde voor cohort B was -42,4% (95%-BI: -50,71; -34,15).

Figuur 4: ILLUMINATE-C: procentuele verandering vanaf baseline in plasmaoxalaat ($\mu\text{mol/l}$) bij elk bezoek tijdens de primaire analyseperiode



Resultaten zijn geplotted als gemiddelde ($\pm$ SEM) van de procentuele verandering vanaf baseline.

Afkortingen: BL=baseline; M=maand; SEM=standaardafwijking van het gemiddelde.

De baseline voor cohort A is gedefinieerd als het gemiddelde van alle plasmaoxalaatmonsters die vóór de eerste dosis lumasiran zijn afgenomen; de baseline voor cohort B is gedefinieerd als de laatste vier plasmaoxalaatmonsters uit de predialyse die voorafgaand aan de eerste dosis lumasiran zijn afgenomen. In cohort B worden uitsluitend predialysemonsters gebruikt.

De gemiddelde (SD) eGFR in cohort A was 19,85 (9,6) ml/min/1,73 m² bij baseline en 16,43 (9,8) ml/min/1,73 m² in maand 6.

Het gemelde aantal niersteenvoorvallen per manjaar in de periode van 12 maanden voorafgaand aan toestemming voor cohort A en tijdens de 6 maanden durende primaire analyseperiode was respectievelijk 3,20 (95%-BI: 1,96; 5,22) en 1,48 (95%-BI: 0,55; 3,92).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Oxlumio in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met hyperoxalurie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane toediening wordt lumasiran snel geabsorbeerd met een mediane (bereik) tijd tot maximale plasmaconcentratie (t_{max}) van 4 (0,5 tot 12) uur. Bij kinderen en volwassenen met PH1 ≥ 20 kg waren de piekplasmaconcentratie van lumasiran (C_{max}) en het gebied onder de concentratiecurve vanaf de nultijd tot de laatst meetbare concentratie na dosering ($\text{AUC}_{0-\text{last}}$) na de aanbevolen dosis lumasiran van 3 mg/kg respectievelijk 529 (205 tot 1130) ng/ml en 7.400 (2.890 tot 10.700) ng·u/ml. Bij kinderen die minder wogen dan 20 kg waren de C_{max} en $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ van lumasiran na de aanbevolen dosis lumasiran van 6 mg/kg respectievelijk 912 (523 tot 1760) en 7.960 (5.920 tot 13.300). Lumasiranconcentraties waren meetbaar tot 24 tot 48 uur na toediening van de dosis.

Distributie

In plasmamonsters van gezonde volwassenen is de eiwitbinding van lumasiran matig tot hoog (77 tot 85%) bij klinisch relevante concentraties. Voor een volwassen patiënt met PH1 is de populatieschatting voor het schijnbare centrale distributievolume ($V_{\text{d/F}}$) voor lumasiran 4,9 l. Lumasiran distribueert na subcutane dosering primair naar de lever.

Biotransformatie

Lumasiran wordt door endo- en exonucleasen gemetaboliseerd tot kortere oligonucleotiden. *In-vitro*-onderzoeken tonen aan dat lumasiran niet wordt gemetaboliseerd door CYP450-enzymen.

Eliminatie

Lumasiran wordt primair uit plasma geëlimineerd door middel van opname in de lever. In de samengevoegde gegevens van gezonde volwassen proefpersonen en patiënten met PH1 > 6 jaar oud werd slechts 7 tot 26% van de toegediende dosis als lumasiran teruggevonden in de urine. De gemiddelde (%CV) terminale plasmahalfwaardetijd van lumasiran is 5,2 uur (47%). De populatieschatting voor schijnbare plasmaklaring was 26,5 l/uur voor een gemiddelde volwassene van 70 kg. De gemiddelde nierklaring van lumasiran was gering en varieerde van 2 tot 3,4 l/uur bij pediatrische en volwassen patiënten met PH1.

Lineariteit/non-lineariteit

Lumasiran vertoonde een lineaire tot licht niet-lineaire, tijdsafhankelijke farmacokinetiek in plasma na enkelvoudige subcutane doses variërend van 0,3 tot 6 mg/kg en meerdere doses van 1 en 3 mg/kg eens per maand of 3 mg/kg eens per drie maanden. Er was geen sprake van accumulatie van lumasiran in plasma na herhaalde dosering eens per maand of eens per drie maanden.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Plasmaconcentraties van lumasiran geven de mate of duur van de farmacodynamische activiteit van lumasiran niet weer. Snelle en gerichte opname van lumasiran door de lever resulteert in een snelle daling van plasmaconcentraties. In de lever vertoont lumasiran een lange halfwaardetijd, wat leidt tot instandhouding van het farmacodynamische effect gedurende het maandelijks of driemaandelijks doseringsinterval.

Interacties

In-vitro-onderzoeken wijzen erop dat lumasiran geen substraat voor of remmer van cytochroom P450-enzymen (CYP-enzymen) is. De verwachting is dat lumasiran CYP-enzymen niet remt of induceert en de activiteit van geneesmiddeltransporters niet moduleert.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen onderzoek gedaan bij patiënten ≥ 65 jaar. Leeftijd was geen significante covariaat bij de farmacokinetiek van lumasiran.

Geslacht en ras

Tijdens klinische onderzoeken was er geen verschil in de plasmablootstelling of farmacodynamiek van lumasiran op basis van geslacht of ras.

Leverfunctiestoornis

Er is geen onderzoek gedaan bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2). Uit beperkte farmacokinetische gegevens van patiënten met lichte en tijdelijke verhogingen van het totale bilirubine (totaal bilirubine > 1 tot $1,5 \times \text{ULN}$) bleek dat er een vergelijkbare plasmablootstelling van lumasiran en een soortgelijke farmacodynamiek was als bij patiënten met een normale leverfunctie.

Gepubliceerde literatuur toont een lagere expressie van de asialoglycoproteïne-receptoren in de lever, d.w.z. de receptoren die verantwoordelijk zijn voor de opname van lumasiran, bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Niet-klinische gegevens suggereren dat dit mogelijk geen invloed heeft op de opname door de lever of op de farmacodynamiek bij therapeutische doseringen. De klinische relevantie van deze gegevens is onbekend.

Nierfunctiestoornis

Patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (eGFR 60 tot < 90 ml/min/1,73 m²) hadden een vergelijkbare plasmablootstelling van lumasiran als patiënten met een normale nierfunctie (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (eGFR 30 tot < 60 ml/min/1,73 m²) was de C_{max} vergelijkbaar met die van patiënten met een normale nierfunctie; AUC was 25% hoger op basis van beperkte gegevens. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR 15 tot < 30 ml/min/1,73 m²), ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) en patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 4.2), binnen dezelfde gewichtscategorie, werd een tijdelijke 1,8 tot 3,6 keer hogere C_{max} en een 1,6 tot 3,1 keer hogere AUC_{0–laatst} waargenomen (zie rubriek 5.2). Deze verhogingen waren tijdelijk, omdat de plasmaconcentraties binnen 24 tot 48 uur afnemen tot onder het detectieniveau, vergelijkbaar met patiënten zonder nierstoornis (zie rubriek 5.2, Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)). De farmacodynamiek bij patiënten met een nierfunctiestoornis (eGFR < 90 ml/min/1,73 m²), waaronder ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²), of patiënten die dialyse ondergingen, was vergelijkbaar met patiënten met een normale nierfunctie (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Gegevens bij kinderen jonger dan 1 jaar oud zijn beperkt. Bij kinderen < 20 kg was de C_{max} van lumasiran 2 keer hoger door de nominaal hogere dosis van 6 mg/kg en de hogere absorptiesnelheid. De farmacodynamiek van lumasiran was vergelijkbaar voor pediatrische patiënten (4 maanden tot 17 jaar oud) en volwassenen, ondanks de tijdelijk hogere plasmaconcentraties bij kinderen < 20 kg, vanwege de snelle en predominante distributie van lumasiran naar de lever.

Lichaamsgewicht

De aanbevolen doseerschema's resulteerden in een 2 keer hogere C_{max} bij kinderen < 20 kg terwijl de AUC vergelijkbaar was bij alle onderzochte lichaamsgewichten (6,2 tot 110 kg).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Bij ratten werden microscopische wijzigingen in de lever (bv. hepatocellulaire vacuolatie, mitose en karyomegalie) waargenomen, samen met een afname van de fibrinogeengehaltes in het plasma en andere wijzigingen in de laboratoriumwaarden. Deze veranderingen werden echter niet bij apen waargenomen. De reden voor deze klaarblijkelijke specificiteit voor knaagdieren is niet bekend en de relevantie voor mensen is onduidelijk.

Lumasiran had geen bijwerkingen op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid en de pre- en postnatale ontwikkelingen bij ratten. In embryo-foetale ontwikkelingsonderzoeken bij ratten en konijnen werden skeletale abnormaliteiten waargenomen, maar bij een blootstelling die vele malen hoger lag dan de therapeutische blootstelling bij mensen. De doses waarbij geen nadelige effecten werden waargenomen (*no observed adverse effect levels*, NOAEL's) lagen ongeveer 20 tot 70 keer hoger (op basis van maandelijkse blootstellingen).

Uit een oriënterend toxiciteitsonderzoek naar doses bij pasgeboren ratten bleek geen verhoogde gevoeligheid van de ontwikkelende rat voor de toxicologie of farmacologie van lumasiran bij een blootstelling die 2 maal hoger lag dan de therapeutische blootstelling bij mensen (op basis van maandelijkse blootstellingen).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) (E524)

Fosforzuur (voor pH-aanpassing) (E338)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na eerste opening

Zodra de injectieflacon is geopend, moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na de eerste opening, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon met een rubberen stop met fluoropolymeercoating en een aluminium felskap met flip-off-sluiting. Elke injectieflacon bevat 0,5 ml oplossing voor injectie.

Verpakking met één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel is klaar voor gebruik en uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Alleen voor subcutaan gebruik.

Bereiding voor toediening

- De materialen die niet in de verpakking zitten, maar die u wel nodig heeft voor de toediening, dienen voorafgaand aan de toediening te worden verzameld, namelijk een steriele spuit (0,3 ml, 1 ml of 3 ml), een naald van maat 18 (18 G, G=gauge), een naald van 25 G tot 31 G.
- Het vereiste volume Oxlumo moet worden berekend op basis van de aanbevolen dosis die op het gewicht is gebaseerd (zie rubriek 4.2).
- Een naald van 18 G moet worden gebruikt om Oxlumo uit de injectieflacon op te zuigen. De injectieflacon moet rechtop worden gehouden of licht worden gekanteld en de vlakke rand van de naald dient omlaag te worden gehouden.
- Voor volumes kleiner dan 0,3 ml wordt een steriele 0,3 ml-naald aangeraden.
- Het geneesmiddel moet worden toegediend met een steriele naald voor subcutane injectie van 25 G tot 31 G met een naaldlengte van 13 mm of 16 mm.
- Opmerking: het geneesmiddel mag niet in de naald van 25 G tot 31 G worden geduwd.
- De spuiten, overloopnaalden en injectienaalden mogen slechts één keer worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1496/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2020
Datum van laatste verlenging: 04 augustus 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING
TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN
HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml oplossing voor injectie
lumasiran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere ml oplossing bevat lumasirannatrium dat gelijkstaat aan 189 mg lumasiran.

Elke injectieflacon bevat 94,5 mg lumasiran in 0,5 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Natriumhydroxide (E524)

Fosforzuur (E338)

Water voor injecties

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

oplossing voor injectie

94,5 mg/0,5 ml

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1496/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Oxlumo

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml oplossing voor injectie
lumasiran

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Subcutaan gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

94,5 mg/0,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml oplossing voor injectie lumasiran

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Oxlumo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Oxlumo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Oxlumo?

Oxlumo bevat de werkzame stof lumasiran.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Oxlumo wordt gebruikt voor de behandeling van hyperoxalurie type 1 (PH1) bij volwassenen en kinderen van alle leeftijden.

Wat is PH1?

PH1 is een zeldzame aandoening waarbij de lever te veel van het stofje oxalaat aanmaakt. Uw nieren verwijderen oxalaat uit het lichaam en het wordt uitgescheiden in de urine. Bij mensen met PH1 kan het extra oxalaat ophopen in de nieren en nierstenen veroorzaken. Het kan er ook toe leiden dat de nieren niet meer zo goed werken als zou moeten. Een ophoping van oxalaat kan ook andere delen van het lichaam, zoals ogen, hart, huid en botten beschadigen. Dit wordt oxalose genoemd.

Hoe werkt dit middel?

Lumasiran, de actieve stof in Oxlumo, vermindert de hoeveelheid van een enzym dat glycolaatoxidase heet en dat door de lever wordt aangemaakt. Glycolaatoxidase is een van de enzymen die betrokken zijn bij de productie van oxalaat. Door het gehalte van dit enzym te verlagen, produceert de lever minder oxalaat. Ook vermindert het de urine- en bloedgehalten van oxalaat. Dit kan helpen om de gevolgen van de ziekte te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent ernstig allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel krijgt toegediend.

Uw arts controleert u mogelijk op tekenen van metabole acidose (de ophoping van zuur in het lichaam) als u een ernstige nierfunctiestoornis heeft.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Oxlumo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal beslissen of u Oxlumo mag nemen of niet. Hij of zij zal hierbij zowel rekening houden met de verwachte voordelen voor uw gezondheid als met de risico's voor uw ongeboren kind.

Borstvoeding

Dit geneesmiddel kan in de moedermelk terecht komen en kan een effect hebben op uw baby. Als u borstvoeding geeft, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts helpt u te besluiten of u moet stoppen met het geven van borstvoeding of dat u moet stoppen met de behandeling.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat dit geneesmiddel invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Oxlumo bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Hoeveel van dit middel wordt er toegediend?

Uw arts berekent hoeveel geneesmiddel moet worden toegediend. De dosis is afhankelijk van uw lichaamsgewicht. Uw arts past uw dosis aan als uw gewicht verandert.

U krijgt uw eerste doses (oplaaddoses) eenmaal per maand in 3 doses. Vervolgens begint u vanaf één maand na de laatste oplaaddosis met de onderhoudsdosering.

Lichaamsgewicht minder dan 10 kg

- Oplaaddoses: 6 mg voor elke kg van uw gewicht, in 3 doses eenmaal per maand toegediend.
- Onderhoudsdosering: 3 mg voor elke kg van uw gewicht, eenmaal per maand toegediend, beginnend één maand na de laatste oplaaddosis.

Lichaamsgewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg

- Oplaaddoses: 6 mg voor elke kg van uw gewicht, in 3 doses eenmaal per maand toegediend.
- Onderhoudsdosering: 6 mg voor elke kg van uw gewicht, eenmaal per 3 maanden toegediend, beginnend één maand na de laatste oplaaddosis.

Lichaamsgewicht 20 kg of meer

- Oplaaddoses: 3 mg voor elke kg van uw gewicht, in 3 doses eenmaal per maand toegediend.
- Onderhoudsdosering: 3 mg voor elke kg van uw gewicht, eenmaal per 3 maanden toegediend, beginnend één maand na de laatste oplaaddosis.

Hoe wordt Oxlumo toegediend?

Dit geneesmiddel wordt u toegediend door een arts of verpleegkundige.

- Het wordt met een injectie onder de huid toegediend (subcutaan) in uw buikgebied (abdomen) of, in sommige gevallen, in uw bovenarm of dijbeen. De plaats waarop u de injectie krijgt verandert van injectie tot injectie.
- Afhankelijk van uw dosis moeten er mogelijk meerdere subcutane injecties worden toegediend.
- Uw arts of verpleegkundige dient geen injecties toe in rode, ontstoken of gezwollen gebieden van de huid of in littekens.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

In het onwaarschijnlijke geval dat uw arts of verpleegkundige u te veel toedient (een overdosis), zal hij of zij controleren of u bijwerkingen heeft.

Heeft u een dosis gemist?

Als u een dosis Oxlumo heeft gemist, overleg dan zo snel mogelijk met uw arts of verpleegkundige over wanneer u uw volgende dosis moet krijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen kunnen zich voordoen als u Oxlumo gebruikt:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Roodheid, pijn, jeuk, zwelling, ongemak, veranderingen van kleur, gezwel, verharding, uitslag, blauwe plekken of verschilfering op de injectieplaats (injectieplaatsreactie).
- Maagpijn of maagklachten (buikpijn)

Niet bekend: de frequentie kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens

- Een type allergische reactie (overgevoeligheid) – met klachten zoals huiduitslag, irritatie van de keel en waterige ogen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Zodra de injectieflacon is geopend, moet het onmiddellijk worden gebruikt.

Bewaren beneden 30 °C.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Uw arts of verpleegkundige zal alle geneesmiddelen afvoeren die niet meer worden gebruikt. Door geneesmiddelen op de juiste manier af te voeren worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is lumasiran.
- Iedere injectieflacon bevat lumasirannatrium dat gelijkstaat aan 94,5 mg lumasiran.
- De andere stoffen in dit middel zijn water voor injecties, natriumhydroxide (E524) en fosforzuur (E338) (zie “Oxlumo bevat natrium” in rubriek 2).

Hoe ziet Oxlumo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel is een heldere, kleurloze tot gele oplossing voor subcutane injectie.

Elke verpakking bevat één injectieflacon voor eenmalig gebruik met 0,5 ml oplossing.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Medison Pharma Estonia OÜ
Tel: +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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Gebruiksaanwijzingen

Alleen voor subcutaan gebruik.

- Verzamel de materialen die niet in de verpakking zitten, maar die u wel nodig heeft voor de toediening, namelijk een steriele spuit (0,3 ml, 1 ml of 3 ml), een naald van 18 gauge (G), een naald van 25 G tot 31 G.
- Bereken het vereiste volume Oxlumo op basis van de aanbevolen dosis die op het gewicht is gebaseerd. Als de dosis meer dan 0,5 ml is, hebt u meer dan één injectieflacon nodig. Het maximaal aanvaardbare enkelvoudige injectievolume dat mag worden toegediend, is 1,5 ml. Als meer dan 1,5 ml nodig is, moet u mogelijk meerdere subcutane injecties toedienen.
- Gebruik een naald van 18 G om Oxlumo op te trekken uit de injectieflacon. Houd de injectieflacon rechtop of licht gekanteld en zorg dat de vlakke rand van de naald omlaag gericht is.
- Houd de naald en spuit recht omhoog en tik tegen de spuit zodat eventuele luchtbelletjes naar boven komen. Zodra de luchtbelletjes naar boven zijn gekomen, drukt u de plunjer voorzichtig in om de luchtbelletjes uit de spuit te duwen. Controleer of de spuit de juiste hoeveelheid van het geneesmiddel bevat.
- Dien het geneesmiddel toe met een steriele naald voor subcutane injectie van 25 G tot 31 G met een naaldlengte van 13 mm of 16 mm. Voor volumes kleiner dan 0,3 ml wordt een steriele 0,3 ml spuit aangeraden.
- Opmerking: duw het geneesmiddel niet in de naald van 25 G tot 31 G. Duw als u 0,3 ml spuiten (insulinespuiten) gebruikt de luchtbelletjes niet uit de spuit.

- Injectie kan plaatsvinden in de buik, bovenarmen of dijen. Het wordt aanbevolen om steeds van injectieplaats te veranderen. Het geneesmiddel mag niet worden toegediend in littekenweefsel of gebieden die rood, ontstoken of opgezwollen zijn.
- Opmerking: wanneer het geneesmiddel subcutaan in de buik wordt geïnjecteerd, moet u het gebied met een diameter van 2 cm rond de navel vermijden.
- Reinig het gebied dat u wilt injecteren met een alcoholdoekje en laat het volledig opdrogen.
- Gebruik een goede injectietechniek. Injecteer niet in een ader of spier.
- Breng de naald in onder een rechte hoek (90°) om de injectie net onder de huid toe te dienen. Als de patiënt weinig subcutaan weefsel heeft, moet de naald worden ingebracht onder een hoek van 45 graden.
- Duw de plunjer niet omlaag terwijl u de naald inbrengt in de huid. Zodra de naald is ingebracht in de huid, laat u de vastgepakte huid los en dient u de dosis langzaam en gelijkmatig toe. Zodra het geneesmiddel is toegediend, telt u minimaal tot 5 voordat u de naald uit de huid haalt. Druk voorzichtig met een gaasje of watje op de injectieplaats indien nodig. Plaats de naaldhuls niet terug.
- Opmerking: aspireer niet nadat de naald is ingebracht om weefselschade, bloedingen en blauwe plekken te voorkomen.
- Als er meer dan één injectie nodig is voor één dosis Oxlumo, moeten de injectieplaatsen minimaal 2 cm uit elkaar liggen.
- De injectieflacon mag slechts één keer worden gebruikt. Nadat u de dosis heeft toegediend, moet u al het ongebruikte geneesmiddel afvoeren in overeenstemming met de plaatselijke regelgeving.
- De spuiten, overloopnaalden en injectienaalden mogen slechts één keer worden gebruikt. Gebruikte spuiten en naalden moeten worden afgevoerd in overeenstemming met de plaatselijke regelgeving.