

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder lumasirannatrium tilsvarende 189 mg lumasiran.

Hvert hetteglass inneholder 94,5 mg lumasiran i 0,5 ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Oxlumo er indisert for behandling av primær hyperoksaluri type 1 (PH1) hos alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal innledes og foregå under tilsyn av en lege med erfaring i behandling av hyperoksaluri.

Dosering

Oxlumo administreres ved subkutan injeksjon. Anbefalt dose av Oxlumo består av startdoser som gis én gang i måneden i 3 doser, fulgt av vedlikeholdsdoser som begynner én måned etter siste startdose, som vist i tabell 1. Doseringen er basert på kroppsvekt.

Pasientdose (i mg) og volum (i ml) skal beregnes på følgende måte:

Pasientens kroppsvekt (kg) × dose (mg/kg) = total mengde (mg) legemiddel som skal administreres.

Total mengde (mg) dividert med konsentrasjonen (189 mg/ml) = totalt volum legemiddel (ml) som skal injiseres.

Tabell 1: Vektbasert doseringsregime for Oxlumo

Kroppsvekt	Startdose	Vedlikeholdsdose (begynner én måned etter siste startdose)
under 10 kg	6 mg/kg én gang i måneden i 3 doser	3 mg/kg én gang i måneden, begynner én måned etter siste startdose
10 kg til under 20 kg	6 mg/kg én gang i måneden i 3 doser	6 mg/kg én gang hver 3. måned (kvartalsvis), begynner én måned etter siste startdose
20 kg og mer	3 mg/kg én gang i måneden i 3 doser	3 mg/kg én gang hver 3. måned (kvartalsvis), begynner én måned etter siste startdose

Pasienter på hemodialyse

Administrer Oxlumo etter hemodialyse hvis det administreres på dager med dialyse.

Glemt dose

Dersom en dose blir forsinket eller glemt, skal behandling administreres så snart som mulig. Forskrevet månedlig eller kvartalsvis administrering skal gjenopptas fra den sist administrerte dosen.

Spesielle populasjoner*Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Oxlumo har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med forbigående økning i total bilirubin (total bilirubin $> 1,0$ til $1,5 \times$ ULN). Forsiktighet er påkrevd ved behandling av pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 90 ml/min/1,73 m²), inkludert terminal nyresykdom (ESRD), eller personer på dialyse. Det finnes begrensede data for pasienter med ESRD og på dialyse, og disse pasientene skal behandles med forsiktighet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er begrenset med data tilgjengelig for pasienter under 1 år. Forsiktighet må utvises ved behandling av disse pasientene (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Kun til subkutan bruk.

Dette legemidlet er tilgjengelig som en bruksklar oppløsning i et hetteglass til engangsbruk.

- Det nødvendige volumet av Oxlumo skal beregnes på bakgrunn av den anbefalte vektbaserte dosen, som vist i tabell 1.
- Hvis dosen er mer enn 0,5 ml (94,5 mg), vil det være nødvendig med mer enn ett hetteglass.
- Maksimalt akseptabelt volum i én injeksjon er 1,5 ml. Doser på over 1,5 ml skal gis som flere injeksjoner (den totale dosen fordeles likt på flere sprøyter som inneholder omtrent samme volum) for å minimere muligheten for ubehag på injeksjonsstedet på grunn av injeksjonsvolum.

- Unngå å få legemiddel på nålespissen før nålen er innført subkutant.
- Dette legemidlet skal injiseres subkutant i abdomen, overarm eller lår.
- Ved påfølgende injeksjoner eller doser anbefales rotasjon mellom injeksjonsstedene.
- Dette legemidlet skal ikke injiseres i arrvev eller områder som er røde, betente eller hovne.

Oxlumo skal administreres av helsepersonell. For instruksjoner om dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlig eller terminal nedsatt nyrefunksjon

Behandling med lumasiran øker plasmaglykolatnivået, noe som kan øke risikoen for metabolsk acidose eller forverre allerede eksisterende metabolsk acidose hos pasienter med alvorlig eller terminal nyresykdom. Disse pasientene bør derfor overvåkes for tegn og symptomer på metabolsk acidose.

Moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er det et potensial for redusert effekt. Effekten bør derfor overvåkes hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Hjelpestoff (natriuminnhold)

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som natriumfritt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført (se pkt. 5.2).

Samtidig bruk av pyridoksin

Samtidig bruk av pyridoksin hadde ingen relevant innvirkning på farmakodynamikken eller farmakokinetikken til lumasiran.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av lumasiran hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Ved graviditet skal man ta i betraktning den forventede nytten for kvinnen og den potensielle risikoen for fosteret før legemidlet tas i bruk.

Amming

Det er ukjent om lumasiran blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Oxlumo skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effektene av lumasiran på fertilitet hos mennesker. I dyrestudier ble det ikke sett noen påvirkning på hanners eller hunners fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Oxlumo har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den vanligst rapporterte bivirkningen var reaksjoner på injeksjonsstedet (35 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger som ble forbundet med lumasiran i kliniske studier og ved spontanrapportering, er oppgitt i tabellen nedenfor. Bivirkningene er oppgitt med foretrukne termer i henhold til MedDRA organklasser og er presentert etter frekvens. Frekvensen av bivirkninger er inndelt i følgende kategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Bivirkninger

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet ^a	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerte ^b	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet ^c	Svært vanlige

^a Bivirkning rapportert etter markedsføring.

^b Omfatter abdominalsmerte, smerte i øvre abdomen, smerte i nedre abdomen, abdominalt ubehag og abdominal ømhet.

^c Omfatter reaksjoner på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, pruritus på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet, ubehag på injeksjonsstedet, misfarging på injeksjonsstedet, masse på injeksjonsstedet, indurasjon på injeksjonsstedet, utslett på injeksjonsstedet, blåmerker på injeksjonsstedet, hematom på injeksjonsstedet og hudavskalling på injeksjonsstedet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på injeksjonsstedet

I placebo-kontrollerte og åpne kliniske studier ble reaksjoner på injeksjonsstedet rapportert hos 34 av 98 pasienter (34,7 %). De vanligst rapporterte symptomene var erytem, hevelse, smerte, hematom, pruritus og misfarging. De fleste reaksjoner på injeksjonsstedet startet på administrasjonsdagen, og < 2 % av reaksjoner på injeksjonsstedet oppsto 5 eller flere dager etter administrering. Reaksjoner på injeksjonsstedet var generelt milde, gikk tilbake innen to dager og førte ikke til avbrudd eller seponering av behandling.

Abdominalsmerte

I den placebo-kontrollerte studien ble abdominalsmerte rapportert hos 1 av 13 (7,7 %) placebo-behandlede pasienter og 4 av 26 (15,4 %) lumasiran-behandlede pasienter. I de placebo-kontrollerte og åpne kliniske studiene rapporterte 16 av 98 pasienter (16,3 %) abdominalsmerte, inkludert smerte i øvre og nedre abdomen, abdominalt ubehag og abdominal ømhet. De fleste bivirkningene var lette, forbigående og gikk tilbake uten behandling. Ingen førte til seponering av behandlingen.

Immunogenisitet

Hos pasienter med PH1 og friske frivillige som fikk Oxlumo i kliniske studier, testet 7 av 120 (5,8 %) positivt for antistoffer mot legemidlene (anti-drug-antibodies; ADA). ADA-titre var lave og vanligvis forbigående og hadde ingen innvirkning på den kliniske effekten, sikkerheten, den farmakokinetiske eller farmakodynamiske profilen til legemidlet.

Langtidssikkerhet

ILLUMINATE-A (studiebeskrivelse se nedenfor)

Sikkerhetsprofilen i den åpne forlengelsesperioden (median behandlingsvarighet 55,0 måneder) var lik den kjente sikkerhetsprofilen til lumasiran i den placebo-kontrollerte, dobbeltblindede perioden av studien.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen til lumasiran var omtrent den samme hos pediatriske (i alderen 4 måneder til 17 år) og voksne pasienter med PH1.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved eventuell overdosering anbefales det at pasienten overvåkes, etter hva som er medisinsk indisert, med tanke på tegn eller symptomer på bivirkninger og at hensiktsmessig symptomatisk behandling igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX18.

Virkningsmekanisme

Lumasiran er et dobbeltrådet siRNA (liten interfererende ribonukleinsyre) som reduserer nivået av glykolatoksidase (GO)-enzym ved å påvirke hydroksysyreoksidase 1 (*HAOI*)-genets mRNA (messenger-ribonukleinsyre) i hepatocytter gjennom RNA-interferens. Redusert GO-enzymnivå reduserer mengden av tilgjengelig glyoksylat, et substrat for oksalatproduksjon. Dette fører til redusert nivå av oksalat i urin og plasma. Det er oksalatnivået som er den underliggende årsaken til sykdomsmanifestasjoner hos pasienter med PH1. GO-enzymet er oppstrøms for det manglende alaninglyoksylataminotransferase (AGT)-enzymet, som forårsaker PH1, og virkningsmekanismen til lumasiran er derfor uavhengig av den underliggende *AGXT*-genmutasjonen.

Klinisk effekt

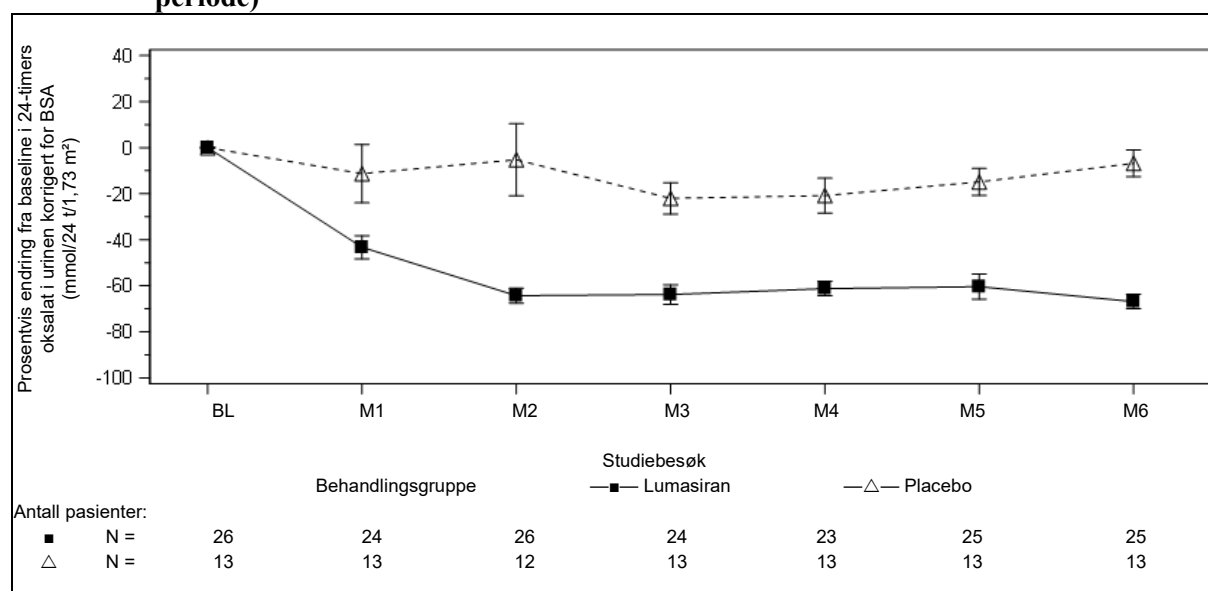
Effekten av lumasiran ble studert i en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert, klinisk studie av pasienter fra 6 års alder som hadde PH1 (ILLUMINATE-A), i en enkeltarmet, klinisk studie av pasienter yngre enn 6 år som hadde PH1 (ILLUMINATE-B), og i en enkeltarmet, klinisk studie av pediatriske og voksne pasienter med PH1 som hadde fremskreden nyresykdom, inkludert pasienter på hemodialyse (ILLUMINATE-C).

Totalt 39 pasienter med PH1 ble randomisert 2:1 til å få subkutane doser av lumasiran eller placebo i løpet av den 6 måneder lange dobbeltblindede, placebo-kontrollerte perioden. Pasienter fra 6 års alder som hadde en estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m², ble inkludert og fikk 3 startdoser på 3 mg/kg lumasiran eller placebo administrert én gang i måneden, fulgt av kvartalsvis vedlikeholdsdoser på 3 mg/kg lumasiran eller placebo (se pkt. 4.2). Etter den 6-måneders lange, dobbeltblindede behandlingsperioden gikk pasientene, også dem som opprinnelig fikk placebo, over til en forlengelsesfase med administrering av lumasiran i opptil 54 måneder. Total lumasiraneksponering var 165,7 pasientår.

Under den 6-måneders lange, dobbeltblindede, placebo-kontrollerte perioden fikk 26 pasienter lumasiran og 13 placebo. Median pasientalder ved første dose var 14,9 år (variasjonsbredde: 6,1 til 61,0 år). 66,7 % av pasientene var menn, og 76,9 % var hvite. Median 24-timers oksalatutskillelse i urinen, korrigert for kroppsoverflate (BSA) ved baseline var 1,72 mmol/24 t/1,73 m². Median oksalat/kreatinin-forhold i tilfeldig urin ved baseline var 0,21 mmol/mmol, og median plasmanivå av oksalat var 13,1 μ mol/l. Totalt hadde 33,3 % av pasientene normal nyrefunksjon (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), 48,7 % hadde lett nedsatt nyrefunksjon (eGFR på 60 til < 90 ml/min/1,73 m²), og 18 % hadde moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR på 30 til < 60 ml/min/1,73 m²). Av pasientene som ble inkludert i studien, rapporterte 84,6 % tidligere symptomatiske nyresteinsanfall og 53,8 % rapporterte ved baseline om tidligere nefrokalsinose. Behandlingsarmene var balanserte ved baseline med hensyn til alder, oksalatnivå i urinen samt eGFR.

Det primære endepunktet var prosentvis reduksjon i 24-timers oksalatutskillelse i urinen, korrigert for BSA, fra baseline til et gjennomsnitt fra måned 3 til og med måned 6. Lumasiran var forbundet med en statistisk signifikant reduksjon på 65,4 % i 24-timers oksalatutskillelse i urinen, korrigert for BSA, mot 11,8 % i placebo-gruppen, noe som utgjør en forskjell på 53,5 % (95 % KI: 44,8, 62,3; $p < 0,0001$). I samsvar med det primære endepunktet ble det i lumasiranarmen observert en reduksjon på 60,5 % ved måned 6 i oksalat/kreatinin-ratio i tilfeldig urin, mot 8,5 % økning i placebo-armen. Videre hadde pasientene som ble behandlet med lumasiran, en rask og vedvarende reduksjon i 24-timers oksalatutskillelse i urinen, korrigert for BSA, som vist i figur 1.

Figur 1: ILLUMINATE-A: Prosentvis endring fra baseline i 24-timers oksalat i urinen, korrigert for BSA, etter måned (6-måneders lang, dobbeltblind, placebo-kontrollert periode)



Forkortelser: BL = baseline; BSA = kroppsoverflate (Body Surface Area); M = måned; SEM = standardfeil for gjennomsnittet (Standard Error of Mean).

Resultatene er plottet som gjennomsnittet ($\pm$ SEM) av prosentvis endring fra baseline.

Ved måned 6 hadde flere lumasiran-behandlede pasienter oppnådd normal eller nesten normal 24-timers oksalat i urinen, korrigert for BSA ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) sammenlignet med placebo-behandlede pasienter, som vist i tabell 3.

Tabell 3: ILLUMINATE-A: Resultater for sekundære endepunkter over den 6-måneders lange, dobbeltblindede, placebo-kontrollerte perioden

Endepunkter	Lumasiran (N=26)	Placebo (N=13)	Behandlingsforskjell (95 % KI)	p-verdi
Andelen pasienter med 24-timers oksalatutskillelse i urinen som var lik eller lavere enn ULN [‡]	0,52 (0,31, 0,72) [§]	0 (0, 0,25) [§]	0,52 (0,23, 0,70) [¶]	0,001 [#]
Andelen pasienter med 24-timers oksalatutskillelse i urinen som var lik eller lavere enn $1,5 \times \text{ULN}$ [‡]	0,84 (0,64, 0,95) [§]	0 (0, 0,25) [§]	0,84 (0,55, 0,94) [¶]	< 0,0001 [#]
Prosentvis reduksjon i plasmanivå av oksalat fra baseline ^{*b}	39,8 (2,9) [†]	0,3 (4,3) [†]	39,5 (28,9, 50,1)	< 0,0001

Forkortelser: ULN = øvre normalgrense (Upper Limit of Normal); SEM = standardfeil for gjennomsnittet (Standard Error of Mean)

Resultatene er basert på analyse ved bruk av væskrokromatografi / tandem-massespektrometri (LC-MS/MS).

* Estimert basert på gjennomsnittet av minste kvadraters gjennomsnitt av prosentvis reduksjon ved måned 3, 4, 5 og 6 ved bruk av en blandet modell for gjentatte målinger.

† Minste kvadraters gjennomsnitt (SEM).

‡ $\text{ULN} = 0,514 \text{ mmol/24 t/1,73 m}^2$ for 24-timers oksalat i urinen, korrigert for BSA.

§ 95 % KI basert på Clopper Pearson Exact konfidensintervall.

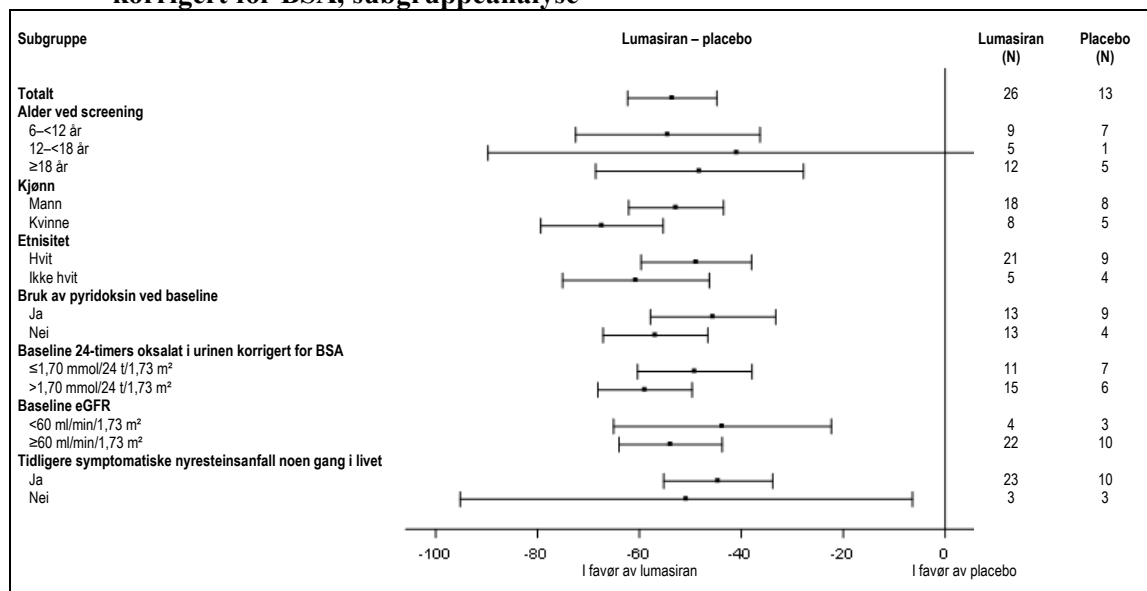
¶ Beregnet ved bruk av Newcombes metode basert på Wilsons score.

p-verdien er basert på Cochran–Mantel–Haenszels test stratifisert etter baseline 24-timers oksalat i urinen, korrigert for BSA ($\leq 1,70$ versus $> 1,70 \text{ mmol/24 t/1,73 m}^2$).

^b Analysert hos 23 lumasiran-behandlede og 10 placebo-behandlede pasienter som hadde et baselinenivå som muliggjorde reduksjon.

Reduksjon fra baseline i 24-timers oksalat i urinen, korrigert for BSA, hos pasienter med PH1 som fikk lumasiran, ble sammenlignet med placebo og var tilsvarende på tvers av alle forhåndspesifiserte undergrupper, inkludert alder, kjønn, etnisitet, nedsatt nyrefunksjon, bruk av pyridoksin (vitamin B₆) ved baseline og historikk over symptomatiske nyresteinsanfall (figur 2).

Figur 2: ILLUMINATE-A: Prosentvis endring fra baseline av 24-timers oksalat i urinen korrigert for BSA, subgruppeanalyse



Det reduserte oksalatnivået som ble observert i den dobbeltblindede perioden, ble opprettholdt med fortsatt lumasiranbehandling i opptil 60 måneder under studiens forlengelsesfase. eGFR, nyresteinsanfall (antall rapporterte anfall per personår) og medullær nefrokalsinose ble vurdert gjennom den dobbeltblindede fasen samt forlengelsesfasen på totalt opptil 60 måneder.

eGFR holdt seg stabil hos pasienter som fikk administrert lumasiran. Gjennomsnittlig årlig endring fra baseline i løpet av behandlingen med lumasiran opptil 60 måneder var -0,63 ml/min/1,73 m²/år.

Hyppigheten av nyresteinsanfall per personår rapportert hos pasienter som ble randomisert til lumasiran og placebo i ILLUMINATE-A, er presentert i tabell 4.

Tabell 4: Hyppighet av nyresteinsanfall per personår rapportert i lumasiran- og placebogruppene

Tidsperiode	Lumasiran Hyppighet (95 % KI)	Placebo Hyppighet (95 % KI)
12 måneder før samtykke	3,19 (2,57, 3,96)	0,54 (0,26, 1,13)
6-måneders doppelblindet periode	1,09 (0,63, 1,88)	0,66 (0,25, 1,76)

I løpet av den åpne forlengelsen med behandling med lumasiran i opptil 60 måneder var hyppigheten av nyresteinsanfall 0,49 per personår, og 53,8 % av pasientene hadde ingen nyresteinsanfall.

Medullær nefrokalsinose-resultater, vurdert ved ultralydundersøkelse av nyrene, fra måned 6, i forhold til baseline, er presentert i tabell 5.

Tabell 5: ILLUMINATE-A: Pasienter med medullær nefrokalsinose i måned 6, dobbeltblind, placebo-kontrollert periode, i forhold til baseline*

Tidspunkt	Behandling (n)	Bedring	Ingen endring	Forverring
Måned 6	Lumasiran (n=22)	3	19	0
	Placebo (n=12)	0	11	1

* Pasienter med ultralydundersøkelse av nyrene ved baseline og relevant tidspunkt ble vurdert.

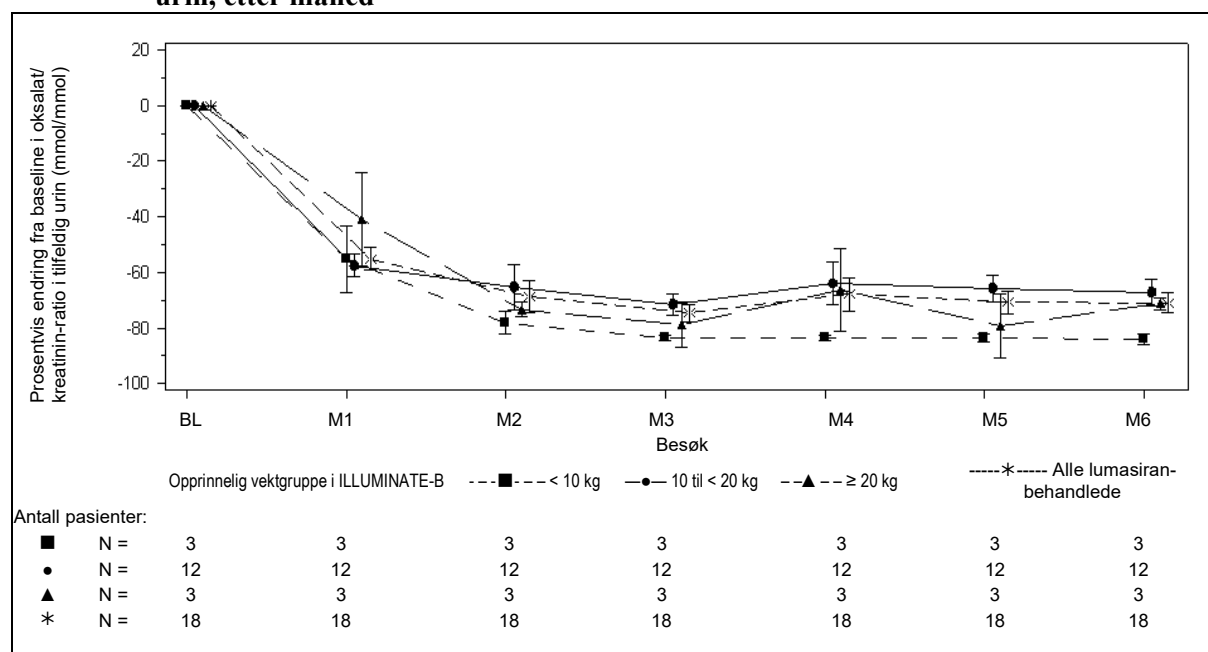
Evalueringen av medullær nefrokalsinose ble utført kun i en del av studiepopulasjonen (17/26 lumasiran/lumasiran-pasienter og 6/13 placebo/lumasiran-pasienter ble evaluert ved både baseline og slutten av 54 måneders forlengelsesfase). I denne subpopulasjonen ble det vist en generell trend til bedring over tid.

ILLUMINATE-B

Totalt 18 pasienter er inkludert og blir behandlet med lumasiran i en pågående enkeltarmet multisenterstudie hos pasienter med PH1 (ILLUMINATE-B). I studien ble det inkludert pasienter yngre enn 6 år, der pasienter fra 12 måneder og eldre hadde eGFR > 45 ml/min/1,73 m² og pasienter yngre enn 12 måneder hadde normalt serumkreatinin. I den 6-måneders primære analysen, ved første dose, veide 3 pasienter mindre enn 10 kg, 12 veide fra 10 kg til under 20 kg og 3 veide 20 kg eller mer. Median pasientalder ved første dose var 51,4 måneder (variasjonsbredde: 4,0 til 74,0 måneder). 55,6% av pasientene var kvinner, og 88,9% var hvite. Median oksalat/kreatinin-ratio i tilfeldig urin var ved baseline 0,47 mmol/mmol.

Ved måned 6 hadde pasientene som ble behandlet med lumasiran, oppnådd en reduksjon fra baseline på 72,0% (95 % KI: 66,4, 77,5) i oksalat/kreatinin-ratio i tilfeldig urin (gjennomsnittet fra måned 3 til og med måned 6), det primære endepunktet. Lumasiran var forbundet med rask og vedvarende reduksjon i oksalat/kreatinin-ratio i tilfeldig urin (figur 3), som var tilsvarende på tvers av alle vektgrupper. Prosentvis reduksjon i oksalatutskillelse i urinen ble opprettholdt med fortsatt lumasiranbehandling gjennom måned 12 og var i samsvar med data fra ILLUMINATE-A.

Figur 3: ILLUMINATE-B: Prosentvis endring fra baseline i oksalat/kreatinin-ratio i tilfeldig urin, etter måned



Ved måned 6 oppnådde ni av 18 pasienter nesten normalisering ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), inkludert 1 pasient som oppnådde normalisering ($\leq \text{ULN}$), av oksalat/kreatinin-ratio i tilfeldig urin. Ved måned 12 oppnådde ti av 18 pasienter nesten normalisering ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), inkludert 2 pasienter som oppnådde normalisering ($\leq \text{ULN}$), av oksalat/kreatinin-ratio i tilfeldig urin.

Fra baseline til måned 6 (gjennomsnittet fra måned 3 til måned 6) ble det videre observert en gjennomsnittlig reduksjon i plasmanivå av oksalat på 31,7 % (95 % KI: 23,9, 39,5). Reduserte plasmanivåer av oksalat observert i den primære analyseperioden ble opprettholdt med fortsatt lumasiranbehandling. eGFR holdt seg stabil hos alle pasienter med fortsatt dosering.

Hyppigheten av nyresteinsanfall per personår rapportert i 12-månedersperioden før samtykke og i den 6-måneders primære analyseperioden, var henholdsvis 0,24 (95 % KI: 0,09, 0,63) og 0,24 (95 % KI: 0,06, 0,96). Hyppigheten av hendelser fra måned 6 til måned 12 var 0,12 (95 % KI: 0,02, 0,84).

Medullær nefrokalsinose-resultater, vurdert ved ultralydundersøkelse av nyrene, ved måned 6 og måned 12, i forhold til baseline, er presentert i tabell 6.

Tabell 6: ILLUMINATE-B: Pasienter med medullær nefrokalsinose ved måned 6 og måned 12, i forhold til baseline *

Tidspunkt	Bedring (n)	Ingen endring	Forverring
Måned 6 (n=18)	8	10	0
Måned 12 (n=17)	11	6	0

* Pasienter med ultralydundersøkelse av nyrene ved baseline og relevant tidspunkt ble vurdert.

ILLUMINATE-C

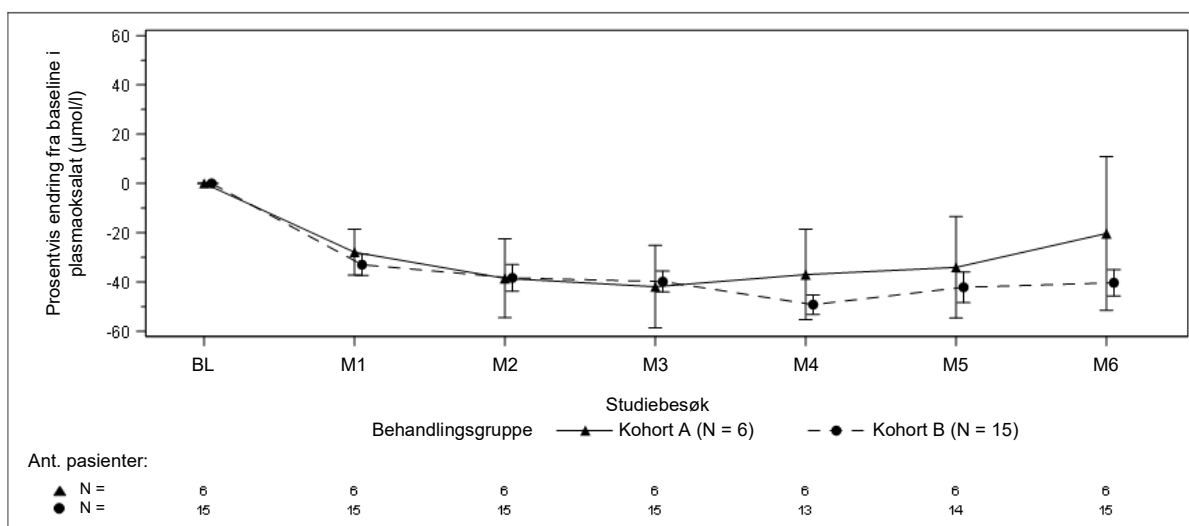
Totalt 21 pasienter deltok og ble behandlet med lumasiran i en pågående multisenter enkeltarmstudie med pasienter med PH1 og fremskreden nyresykdom ($\text{eGFR} \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ hos pasienter i alderen 12 måneder og eldre og forhøyet serumkreatinin hos pasienter yngre enn 12 måneder), inkludert pasienter på hemodialyse. ILLUMINATE-C inkluderer to kohorter: Kohort A består av 6 pasienter som ikke trengte dialyse på tidspunktet for innskriving i studien, og Kohort B består av 15 pasienter som var på stabile regimer med hemodialyse. Pasienter fikk det anbefalte doseregimet av lumasiran basert kun på kroppsvekt (se pkt. 4.2).

Pasientenes medianalder ved første dose var 8,9 år (området 0 til 59 år), 57,1 % var menn og 76,2 % var hvite. For pasienter i Kohort A var median oksalatnivå i plasma 57,94 $\mu\text{mol/l}$. For pasienter i Kohort B var median oksalatnivå i plasma 103,65 $\mu\text{mol/l}$.

Studiens primære endepunkt var prosentvis endring i plasmaoksalat fra baseline til måned 6 (gjennomsnitt fra måned 3 til måned 6) for Kohort A (N=6), og prosentvis endring i plasmaoksalat før dialyse fra baseline til måned 6 (gjennomsnitt fra måned 3 til måned 6) for Kohort B (N=15).

I den 6-måneders primære analyseperioden hadde pasienter i begge kohortene en reduksjon i plasmaoksalat så tidlig som måned 1. Den prosentvise endringen fra baseline til måned 6 (gjennomsnitt fra måned 3 til måned 6) i plasmaoksalat for Kohort A var en minste kvadraters gjennomsnittlig forskjell på -33,3 % (95 % KI: -81,82, 15,16) og for Kohort B var minste kvadraters gjennomsnittlig forskjell -42,4 % (95 % KI: -50,71, -34,15).

Figur 4: ILLUMINATE-C: Prosentvis endring fra baseline i plasmaoksalat ($\mu\text{mol/l}$) ved hvert besøk i den primære analyseperioden



Resultatene er plottet som gjennomsnitt ($\pm$ SEM) av prosentvis endring fra baseline.

Forkortelser: BL = baseline; M = måned; SEM = standardfeil for gjennomsnittet (Standard Error of Mean).

For Kohort A er baseline definert som gjennomsnitt av alle plasmaoksalatprøver innsamlet før den første dosen med lumasiran; for Kohort B er baseline definert som de fire siste plasmaoksalatprøvene før dialyse, innsamlet før den første dosen med lumasiran. I Kohort B brukes kun prøver før dialyse.

I Kohort A var gjennomsnittlig (SD) eGFR 19,85 (9,6) ml/min/1,73 m² ved baseline og 16,43 (9,8) ml/min/1,73m² ved måned 6.

Hyppigheter av nyresteinsanfall per personår rapportert 12 måneder før samtykke for Kohort A og under den 6-måneders primære analyseperioden var henholdsvis 3,20 (95 % KI: 1,96, 5,22) og 1,48 (95 % KI: 0,55, 3,92).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Oxlumo i alle undergrupper av den pедиатriske populasjonen ved behandling av hyperoksaluri (se pkt. 4.2 for informasjon om pедиатrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter subkutan administrering blir lumasiran raskt absorbert med en median tid (intervall) til maksimal plasmakonsentrasjon (t_{max}) på 4,0 (0,5 til 12,0) timer. Hos barn og voksne med PH1 ≥ 20 kg var maksimal plasmakonsentrasjon av lumasiran (C_{max}) og arealet under konsentrasjonskurven fra tid null til siste målbare konsentrasjon etter administrering ($\text{AUC}_{0-\text{last}}$) av den anbefalte lumasirandosen på 3 mg/kg, henholdsvis 529 (205 til 1130) ng/ml og 7400 (2890 til 10700) ng·t/ml. Hos barn som veide under 20 kg, var C_{max} og $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ for lumasiran etter den anbefalte lumasirandosen på 6 mg/kg, 912 (523 til 1760) og 7960 (5920 til 13 300). Lumasirankonsentrasjonen var målbart i opptil 24 til 48 timer etter administrering.

Distribusjon

Plasmaprøver fra friske voksne viser at proteinbindingen av lumasiran er moderat til høy (77 til 85 %) ved klinisk relevante konsentrasjoner. For en voksen pasient med PH1 er populasjonsestimatet for det tilsynelatende sentrale distribusjonsvolumet ($V_{\text{d/F}}$) til lumasiran 4,9 liter. Lumasiran distribueres primært til leveren etter subkutan administrering.

Biotransformasjon

Lumasiran metaboliseres av endo- og eksonukleaser til kortere oligonukleotider. *In vitro*-studier indikerer at lumasiran ikke metaboliseres av CYP450-enzymmer.

Eliminasjon

Lumasiran blir primært eliminert fra plasma via leveropptak, og bare 7 til 26 % av den administrerte dosen ble gjenfunnet i urinen som lumasiran ifølge de sammenslåtte dataene for friske voksne personer og pasienter > 6 år med PH1. Gjennomsnittlig (% CV) terminal halveringstid for lumasiran i plasma er 5,2 (47,0 %) timer. Populasjonsestimatet for tilsynelatende plasmaclearance var 26,5 l/t for en typisk voksen på 70 kg. Gjennomsnittlig renal clearance av lumasiran var lav og i området 2,0 til 3,4 l/t hos pediatriske og voksne pasienter med PH1.

Linearitet/ikke-linearitet

Lumasiran hadde lineær til svakt ikke-lineær, tidsuavhengig farmakokinetikk i plasma etter subkutane enkeltdoser i området 0,3 til 6 mg/kg og etter gjentatte doser på 1 og 3 mg/kg én gang i måneden eller 3 mg/kg kvartalsvis. Det var ingen akkumulering av lumasiran i plasma etter gjentatte doser én gang i måneden eller kvartalsvis.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Plasmakonsentrasjonen av lumasiran gjenspeiler ikke varigheten av den farmakodynamiske virkningen til lumasiran. Raskt og målrettet leveropptak av lumasiran fører til rask reduksjon av plasmakonsentrasjonen. I leveren har lumasiran lang halveringstid, noe som fører til opprettholdelse av den farmakodynamiske effekten over det månedlige eller kvartalsvise doseringsintervallet.

Interaksjoner

In vitro-studier tyder på at lumasiran ikke er et substrat for eller en hemmer av cytokrom P450 (CYP)-enzymmer. Lumasiran forventes ikke å hemme eller indusere CYP-enzymmer eller å modulere virkningen av transportproteiner for legemidler.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke utført studier med pasienter i alderen ≥ 65 år. Alder var ikke et signifikant kovariat i farmakokinetikken til lumasiran.

Kjønn og etnisitet

I kliniske studier var det ingen forskjell i plasmaeksponeringen eller farmakodynamikken til lumasiran på bakgrunn av kjønn eller etnisitet.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført studier med pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Begrensede farmakokinetiske data for pasienter med milde og forbigående økninger i total bilirubin (total bilirubin > 1,0 til $1,5 \times$ ULN) viste sammenlignbar plasmaeksponering for lumasiran og lignende farmakodynamikk som pasienter med normal leverfunksjon. Publisert litteratur viser lavere uttrykk av asialoglykoprotein-reseptorer i leveren, dvs. reseptorene ansvarlig for opptak av lumasiran, hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ikke-kliniske data antyder at dette muligens ikke påvirker leveropptak eller farmakodynamikk ved behandlingsdosene. Den kliniske betydningen av disse dataene er ikke kjent.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (eGFR 60 til < 90 ml/min/1,73 m²) hadde sammenlignbar plasmaeksposering for lumasiran som pasienter med normal nyrefunksjon (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30 til < 60 ml/min/1,73 m²) var C_{max} omtrent den samme som hos pasienter med normal nyrefunksjon; AUC var 25 % høyere basert på begrensede data. For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15 til < 30 ml/min/1,73 m²), ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) eller som får dialyse (se pkt. 4.2), og innenfor samme kroppsvektkategori, ble det observert en forbigående 1,8 til 3,6 ganger økning i C_{max} og 1,6 til 3,1 ganger høyere AUC_{0-last} (se pkt. 5.2). Disse økningene var forbigående ettersom plasmakonsentrasjonen synker under deteksjonsnivået innen 24 til 48 timer, tilsvarende som for pasienter uten nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2 Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold). Farmakodynamikken hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 90 ml/min/1,73 m²), inkludert ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) eller som fikk dialyse, var lignende som for pasienter med normal nyrefunksjon (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Det er begrenset med data hos barn yngre enn 1 år. Hos barn som veier < 20 kg, var C_{max} for lumasiran 2 ganger høyere på grunn av den nominelt høyere dosen på 6 mg/kg og raskere absorpsjonshastighet. Farmakodynamikken til lumasiran var sammenlignbar hos pediatriske pasienter (i alderen 4 måneder til 17 år) og hos voksne, til tross for forbigående høyere plasmakonsentrasjoner hos barn < 20 kg, på grunn av rask og dominerende leverdistribusjon av lumasiran.

Kroppsvekt

De anbefalte doseringsregimene ga opptil 2 ganger høyere C_{max} hos barn < 20 kg, mens AUC var omtrent den samme på tvers av kroppsvektene som ble studert (6,2 til 110 kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet eller karsinogenitet.

Hos rotter, men ikke hos aper, ble det observert mikroskopiske endringer i leveren (f.eks. hepatocellulær vakuolisering, mitose og karyomegali) ledsaget av en reduksjon i plasmafibrinogennivåer og andre laboratorieendringer. Årsaken til den tilsynelatende spesifisiteten sett hos gnagere er ikke forstått, og relevansen for mennesker er uklar.

Lumasiran ga ingen bivirkninger på hanners eller hunners fertilitet eller pre- og postnatal utvikling hos rotter. I studier på embryoføtal utvikling hos rotter og kaniner ble det observert unormale skjelettilstander, men ved eksponering flere ganger høyere enn behandlingsdose hos mennesker. NOAEL var omtrent 20 til 70 ganger høyere (basert på månedlige eksponeringer).

En dosebestemmende toksisitetsstudie med nyfødte rotter viste ingen økt toksikologisk eller farmakologisk sensitivitet overfor lumasiran hos rotter under utvikling ved dobbelt eksponering sammenlignet med behandlingsdose hos mennesker (basert på månedlige eksponeringer).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumhydroksid (pH-justering)
Fosforsyre (pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Legemidlet skal brukes umiddelbart etter at hetteglasset er åpnet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteresken for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av glass med fluorpolymer-belagt gummipropp og aluminiumsforsegling med flipp-lokk. Hvert hetteglass inneholder 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet er klart til bruk og er kun til engangsbruk.

Kun til subkutan bruk

- Før administrering skal du finne frem materiell som er nødvendig for administrering og som ikke medfølger i pakningen, dvs. en steril sprøyte (0,3 ml, 1 ml eller 3 ml), en 18 gauge (G) nål og en 25 G til 31 G nål.
- Det nødvendige volumet av Oxlumo skal beregnes på bakgrunn av den anbefalte vektbaserte dosen (se pkt. 4.2).
- En 18-gauge nål skal brukes til å trekke opp Oxlumo fra hetteglasset. Hetteglasset skal holdes loddrett eller svakt på skrå, og den flate kanten på nålen skal peke nedover.
- For volum under 0,3 ml anbefales en steril 0,3 ml sprøyte.
- Legemidlet skal administreres med en steril 25 til 31 G nål (13 mm eller 16 mm lang) for subkutan injeksjon.
- Obs! Dette legemidlet skal ikke presses inn i 25 G til 31 G nålen.
- Sprøyter, overføringsnåler og injeksjonsnåler skal brukes bare én gang.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1496/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. november 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning
lumasiran

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml oppløsning inneholder lumasirannatrium tilsvarende 189 mg lumasiran.

Hvert hetteglass inneholder 94,5 mg lumasiran i 0,5 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Natriumhydroksid

Fosforsyre

Vann til injeksjonsvæsker

Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injeksjonsvæske, oppløsning

94,5 mg/0,5 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevar hetteglasset i ytteresken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1496/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Oxlumo

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER HETTEGLASSETIKETT
--

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI
--

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning
lumasiran

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Subkutan bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

94,5 mg/0,5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning lumasiran

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Oxlumo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Oxlumo
3. Hvordan Oxlumo blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Oxlumo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Oxlumo er og hva det brukes mot

Hva Oxlumo er

Oxlumo inneholder virkestoffet lumasiran.

Hva Oxlumo brukes mot

Oxlumo brukes til å behandle primær hyperoksaluri type 1 (PH1) hos voksne og barn i alle aldersgrupper.

Hva PH1 er

PH1 er en sjelden sykdom hvor leveren produserer for mye av et stoff som kalles oksalat. Nyrene fjerner oksalat fra kroppen, og det skilles ut i urinen. Hos mennesker med PH1 kan det ekstra oksalatet samle seg opp i nyrene og forårsake nyrestein, og dette kan forhindre at nyrene fungerer så godt som de burde. En oppsamling av oksalat kan også skade andre deler av kroppen, som øyne, hjerte, hud og skjelett. Dette kalles oksalose.

Hvordan Oxlumo virker

Lumasiran, virkestoffet i Oxlumo, reduserer mengden av et enzym kalt glykولاتoksidase som leveren lager. Glykولاتoksidase er et av enzymene involvert i produksjonen av oksalat. Ved å redusere mengden av enzymet, produserer leveren mindre oksalat, og nivåene av oksalat i urinen og blodomløpet går også ned. Dette kan bidra til å redusere skadene av sykdommen.

2. Hva du må vite før du blir gitt Oxlumo

Du skal ikke bli gitt Oxlumo:

- dersom du er alvorlig allergisk overfor lumasiran eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du blir gitt dette legemidlet.

Legen kan overvåke deg for tegn på metabolsk acidose (ansamling av syre i kroppen) hvis du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Andre legemidler og Oxlumo

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil avgjøre om du skal ta Oxlumo etter å ha vurdert de forventede helsefordelene for deg samt risikoene for ditt ufødte barn.

Amming

Dette legemidlet kan skilles ut i morsmelk, og det kan ha en effekt på barnet ditt. Dersom du ammer, bør du rådføre deg med legen før du bruker dette legemidlet. Legen vil hjelpe deg med å avgjøre om du skal slutte å amme eller slutte med behandlingen.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet påvirker sannsynligvis ikke din evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

Oxlumo inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan Oxlumo blir gitt

Hvor mye Oxlumo som blir gitt

Legen din vil beregne hvor mye legemiddel som skal gis til deg. Dosen avhenger av kroppsvekten din. Legen din vil justere dosen dersom kroppsvekten din blir forandret.

Du vil få de første dosene (startdoser) én gang i måneden i 3 doser. Du vil deretter begynne med vedlikeholdsdoser som begynner én måned etter siste startdose.

Kroppsvekt under 10 kg

- Startdoser: 6 mg for hver kg kroppsvekt, gitt én gang i måneden i 3 doser.
- Vedlikeholdsdoser: 3 mg for hver kg kroppsvekt, gitt én gang i måneden, begynner én måned etter siste startdose.

Kroppsvekt fra 10 kg til under 20 kg

- Startdoser: 6 mg for hver kg kroppsvekt, gitt én gang i måneden i 3 doser.
- Vedlikeholdsdoser: 6 mg for hver kg kroppsvekt, gitt én gang hver 3. måned, begynner én måned etter siste startdose.

Kroppsvekt på 20 kg eller mer

- Startdoser: 3 mg for hver kg kroppsvekt, gitt én gang i måneden i 3 doser.
- Vedlikeholdsdoser: 3 mg for hver kg kroppsvekt, gitt én gang hver 3. måned, begynner én måned etter siste startdose.

Hvordan Oxlumo blir gitt

Dette legemidlet vil bli gitt til deg av en lege eller sykepleier.

- Det gis som en injeksjon under huden (subkutan) i mageområdet (abdomen), eller i noen tilfeller i overarmen eller låret. Du får injeksjonen på et nytt sted for hver injeksjon.
- Avhengig av dosen kan det hende du trenger mer enn én subkutan injeksjon.
- Legen eller sykepleieren vil ikke injisere i hudområder med arrvev eller som er røde, betente eller hovne.

Dersom du blir gitt for mye Oxlumo

Dersom legen eller sykepleieren mot formodning gir deg for mye (en overdose), vil de undersøke deg med tanke på bivirkninger.

Dersom du har glemt en dose av Oxlumo

Dersom du har gått glipp av en dose Oxlumo, må du spørre lege eller sykepleier så snart som mulig om når du skal få neste dose.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan forekomme når du bruker Oxlumo:

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- Rødhet, smerte, kløe, hevelse, ubehag, fargeforandringer, kul, hard og fortykket hud (indurasjon), utslett, blåmerker eller hudavskalling på injeksjonsstedet (reaksjon på injeksjonsstedet).
- Smerter eller ubehag i magen/buken (abdominalsmerter)

Ikke kjent: kan forekomme hos et ukjent antall personer

- En type allergisk reaksjon (overfølsomhet) – med symptomer som utslett, halsirritasjon og rennende øyne.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Oxlumo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Legemidlet skal brukes umiddelbart etter at hetteglasset er åpnet.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteresken for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Legen eller sykepleieren vil kaste legemidler som ikke lenger brukes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Oxlumo

- Virkestoffet er lumasiran.
- Hvert hetteglass inneholder lumasirannatrium tilsvarende 94,5 mg lumasiran.
- Andre innholdsstoffer er vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid og fosforsyre (se "Oxlumo inneholder natrium" i avsnitt 2).

Hvordan Oxlumo ser ut og innholdet i pakningen

Dette legemidlet er en klar, fargeløs til gul oppløsning til subkutan injeksjon.

Hver pakning inneholder ett hetteglass til engangsbruk som inneholder 0,5 ml oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Lietuva

Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.lithuania@medisonpharma.com

Česká republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.czechia@medisonpharma.com

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Medison Pharma Estonia OÜ
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.estonia@medisonpharma.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Magyarország

Medison Pharma Hungary Kft
Tel: +31 20 369 7861
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: +31 20 369 7861
medinfo.poland@medisonpharma.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.slovakia@medisonpharma.com

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@genesishpharmagroup.com

Sverige

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

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.latvia@medisonpharma.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Bruksanvisning

Kun til subkutan bruk.

- Finn frem materiell som er nødvendig for administrering og som ikke medfølger i pakningen, dvs. en steril sprøyte (0,3 ml, 1 ml eller 3 ml), en 18-gauge (G) nål og en 25 G til 31 G nål.
- Beregn det nødvendige volumet av Oxlumio på grunnlag av den anbefalte vektbaserte dosen. Hvis dosen er mer enn 0,5 ml, må du bruke mer enn ett hetteglass. Maksimalt volum som kan injiseres i én injeksjon, er 1,5 ml. Dersom det er behov for mer enn 1,5 ml, må du kanskje sette mer enn én subkutan injeksjon.
- Når Oxlumio skal trekkes opp, holdes hetteglasset loddrett eller svakt på skrå. Den flate kanten på nålen skal peke nedover.
- Pek nålen og sprøyten rett oppover, og dunk lett på sprøyten for at eventuelle bobler skal stige opp til toppen. Når boblene har steget til toppen, skyves stempelet forsiktig inn for å presse boblene ut av sprøyten. Sjekk at sprøyten inneholder riktig mengde legemiddel.
- Administrer legemidlet med en steril 25 til 31 G nål med nålengde på 13 mm eller 16 mm for subkutan injeksjon. For volum under 0,3 ml anbefales en steril 0,3 ml sprøyte.
- Obs! Ikke press dette legemidlet inn i 25 G til 31 G nålen. Dersom det brukes en 0,3 ml sprøyte (insulinsprøyte), skal ikke boblen presses ut av sprøyten.
- Injeksjonen kan settes i abdomen, overarm eller lår. Pass på å rotere mellom injeksjonsstedene. Legemidlet skal ikke injiseres i arrvev eller områder som er røde, betente eller hovne.
- Obs! Ved subkutan injeksjon på magen skal man unngå området rundt navlen i en sirkel med diameter på 2,0 cm.
- Rengjør det valgte injeksjonsområdet med et sprittørk, og vent til området er helt tørt.
- Sørg for å bruke riktig injeksjonsteknikk. Ikke injiser i en vene eller muskel.
- Før nålen inn i en rett vinkel (90 grader) for å injisere rett under huden. Hos pasienter med lite subkutan vev, skal nålen føres inn i en vinkel på 45-grader.
- Stempelet skal ikke skyves ned mens nålen føres gjennom huden. Straks nålen er ført gjennom huden, slippes taket i huden, og dosen administreres jevnt og langsomt. Når legemidlet er

- administrert, skal man vente minst 5 sekunder før nålen trekkes ut av huden. Press en gastupfer eller en bomullspad lett mot injeksjonsstedet ved behov. Nåleheten skal ikke settes på igjen.
- Obs! Etter at nålen er ført inn, må ikke stampelet trekkes opp. Dette er for å unngå vevsskade, hematom og blåmerke.
 - Dersom mer enn én injeksjon er nødvendig for én dose Oxlumo, skal injeksjonsstedene være minst 2 cm unna hverandre.
 - Hetteglasset skal brukes bare én gang. Etter at dosen er injisert, skal eventuelt ubrukt legemiddel kastes i overensstemmelse med lokale krav.
 - Sprøyter, overføringsnåler og injeksjonsnåler skal brukes bare én gang. Eventuelle brukte sprøyter og nåler skal kastes i overensstemmelse med lokale krav.