

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller lumasirannatrium motsvarande 189 mg lumasiran.

Varje injektionsflaska innehåller 94,5 mg lumasiran i 0,5 ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös till gul lösning (pH: ungefär 7; osmolalitet 240 – 360 mOsm/kg).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oxlumo är indicerat för behandling av primär hyperoxaluri typ 1 (PH1) hos alla åldersgrupper.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska inledas och övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av hyperoxaluri.

Dosering

Oxlumo administreras via subkutan injektion.

Den rekommenderade dosen Oxlumo består av laddningsdoser som ges en gång per månad som 3 doser, följt av underhållsdoser med början en månad efter den sista laddningsdosen, såsom visas i tabell 1. Dosen baseras på kroppsvikt.

Patientdosen (i mg) och volym (i ml) ska beräknas enligt följande:

Patientens kroppsvikt (kg) $\times$ dos (mg/kg) = total mängd (mg) läkemedel att administrera.

Total mängd (mg) dividerat med koncentration (189 mg/ml) = total volym läkemedel (ml) att injicera.

Tabell 1: Viktbaserad dosering av Oxlumo

Kroppsvikt	Laddningsdos	Underhållsdos (med början en månad efter den sista laddningsdosen)
mindre än 10 kg	6 mg/kg en gång per månad som 3 doser	3 mg/kg en gång per månad med början en månad efter den sista laddningsdosen
10 kg till mindre än 20 kg	6 mg/kg en gång per månad som 3 doser	6 mg/kg en gång var 3:e månad (kvartalsvis), med början en månad efter den sista laddningsdosen
20 kg och över	3 mg/kg en gång per månad som 3 doser	3 mg/kg en gång var 3:e månad (kvartalsvis), med början en månad efter den sista laddningsdosen

Patienter som står på hemodialys

Administrera Oxlumo efter hemodialysen om läkemedlet administreras på dialysdagen.

Missad dos

Om en dos fördröjs eller missas ska behandling ges så snart som möjligt. Den förskrivna dosen per månad eller kvartal ska återupptas utifrån den senast administrerade dosen.

Särskilda patientgrupper*Äldre*

Ingen dosjustering krävs hos patienter i åldern ≥ 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Oxlumo har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering behövs hos patienter med övergående förhöjning av totalbilirubin (totalbilirubin $> 1,0$ till $1,5 \times$ övre normalgräns). Försiktighet krävs vid behandling av patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) < 90 ml/min/1,73 m²) inklusive njursjukdom i slutstadiet, eller hos patienter som går på dialysbehandling (dialyseras). Det finns begränsade data för patienter med njursjukdom i slutstadiet och patienter som går på dialysbehandling. Dessa patienter ska behandlas med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Begränsade data finns tillgängliga för spädbarn under 1 års ålder. Försiktighet ska iaktas vid behandling av dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Endast för subkutan användning.

Detta läkemedel tillhandahålls i en injektionsflaska för engångsbruk som en lösning färdig att användas.

- Mängden Oxlumo som krävs ska beräknas utifrån den rekommenderade viktbaseade dosen, enligt tabell 1.
- Om dosen är mer än 0,5 ml (94,5 mg) behövs mer än en injektionsflaska.
- Den högsta tillåtna enskilda injektionsmängden är 1,5 ml. Doser som kräver mer än 1,5 ml ska administreras som flera injektioner (den totala dosen fördelas jämnt mellan sprutorna så att varje

injektion innehåller ungefär samma mängd) för att minimera potentiellt obehag vid injektionsstället på grund av injektionsvolymen.

- Undvik att påbörja injektionen innan nålen är i det subkutana området.
- Detta läkemedel ska injiceras subkutant i buken, överarmen eller låret.
- För påföljande injektioner eller doser rekommenderas att injektionsställena varieras.
- Detta läkemedel ska inte administreras i ärrvävnad eller i områden som är röda, inflammerade eller svullna.

Oxlumo ska administreras av sjukvårdspersonal.

Anvisningar om förberedelse av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

En bruksanvisning finns i informationen avsedd endast för hälso- och sjukvårdspersonal i slutet av bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Svår överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet

Behandling med lumasiran ökar glykolatnivåerna i plasma, vilket kan öka risken för metabolisk acidosis, eller försämring av existerande metabolisk acidosis hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet. Därför ska dessa patienter övervakas med avseende på tecken och symtom på metabolisk acidosis.

Måttligt till svårt nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion finns en risk för sämre effekt. Därför ska effekten övervakas hos dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Hjälpämne med känd effekt

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniska läkemedelsinteraktionsstudier har utförts (se avsnitt 5.2).

Samtidig användning med pyridoxin

Samtidig användning med pyridoxin påverkade inte lumasirans farmakodynamik eller farmakokinetik i betydande grad.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av lumasiran/metaboliter hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter när det gäller reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). Användning av Oxlumo kan övervägas under graviditet, med beaktande av den förväntade hälsoynnan för kvinnan och den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om lumasiran/metaboliter passerar över i bröstmjolk hos människa. En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut bör tas om att antingen avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandlingen med Oxlumo, med beaktande av nyttan av amning för barnet och nyttan av behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga om effekter av lumasiran på fertilitet hos människa. Djurstudier har inte visat några effekter på fertilitet hos vare sig honor eller hanar (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oxlumo har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna var reaktioner vid injektionsstället (35 %) och buksmärtor (16 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar förknippade med lumasiran i kliniska studier och från spontan biverkningsrapportering visas i tabellen nedan. Biverkningarna är kodade under föredragna termer enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem och listade efter frekvens. Frekvensen av biverkningarna anges i enlighet med följande frekvenskategorier: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Biverkningar

Organsystemklass	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet ^a	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Buksmärtor ^b	Mycket vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället ^c	Mycket vanliga

^a Biverkning rapporterad under användning efter godkännande för försäljning.

^b Omfattar buksmärtor, smärta i övre buken, smärta i nedre buken, obehagskänsla i buken och ömhet i buken.

^c Omfattar reaktion vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, prurit vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, obehagskänsla vid injektionsstället, missfärgning vid injektionsstället, knöl vid injektionsstället, induration vid injektionsstället, utslag vid injektionsstället, blåmärken vid injektionsstället, hematom vid injektionsstället och fjällning vid injektionsstället.

Beskrivning av valda biverkningar

Reaktioner vid injektionsstället

I placebokontrollerade och öppna kliniska studier rapporterades reaktioner vid injektionsstället hos 34 av 98 patienter (34,7 %). De vanligast rapporterade symtomen var erytem, svullnad, smärta, hematom, prurit och missfärgning. De flesta reaktioner vid injektionsstället började på administreringsdagen, varav < 2 % av reaktionerna vid injektionsstället uppkom 5 dagar eller fler efter administreringen. Reaktionerna vid injektionsstället var vanligtvis lindriga, försvann inom två dagar och ledde inte till avbrott i eller utsättning av behandlingen.

Buksmärtor

I de placebokontrollerade studierna rapporterades buksmärtor hos 1 av 13 (7,7 %) placebobehandlade patienter och hos 4 av 26 (15,4 %) lumasiranbehandlade patienter. I de placebokontrollerade och öppna kliniska studierna rapporterade 16 av 98 patienter (16,3 %) buksmärtor, inklusive smärta i övre och nedre buken, obehagskänsla i buken eller ömhet i buken. De flesta händelserna var lindriga, övergående och försvann utan behandling. Ingen ledde till utsättning av lumasiranbehandlingen.

Säkerhet på lång sikt

Lumasirans säkerhetsprofil i de öppna förlängningsperioderna för ILLUMINATE-A och ILLUMINATE-B (mediantid för behandling: 55 månader respektive 55,5 månader) överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för lumasiran.

Pediatrisk population

Lumasirans säkerhetsprofil var liknande hos pediatriska patienter (i åldern 4 månader till 17 år) och vuxna patienter med PH1.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet som listas i [Bilaga V](#).

4.9 Överdoseri

I fall av överdosering rekommenderas medicinsk övervakning beträffande tecken eller symtom på biverkningar samt lämplig symptomatisk behandling vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AX18

Verkningsmekanism

Lumasiran är en dubbelsträngad liten interfererande ribonukleinsyra (small interfering ribonucleic acid, siRNA) som minskar glykolatoxidas (GO)-enzymets nivåer genom att rikta sig mot hydroxysyraoxidas 1 (*HAOI*)-genbudbärar ribonukleinsyran (mRNA) i hepatocyter genom RNA-interferens. Minskade GO-enzymnivåer minskar mängden tillgängligt glyoxylat, ett substrat för oxalatproduktion. Detta leder till minskning av urin- och plasmaoxalatnivåer, den underliggande orsaken till sjukdomsmanifestationer hos patienter med PH1. Eftersom GO-enzymet är uppströms bristen på alanin:glyoxylataminotransferas (AGAT)-enzym, som orsakar PH1, är lumasirans verkningsmekanism oberoende av den underliggande *AGXT*-genmutationen.

Immunogenicitet

Antikroppar mot läkemedlet (ADA) detekterades hos patienter med PH1 och friska frivilliga försökspersoner som i kliniska studier fått OxLumo (7 av 120 (5,8 %) individer testade positivt för ADA). ADA-titrarna var låga och i allmänhet övergående och inga tecken på ADA-påverkan på farmakokinetik, effekt eller säkerhet observerades. Mängden data är dock begränsad.

Klinisk effekt

Lumasirans effektivitet studerades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie med patienter i åldern 6 år och äldre med PH1 (ILLUMINATE-A), i en enarmad klinisk studie med patienter i åldern under 6 år med PH1 (ILLUMINATE-B) och i en enarmad, klinisk studie med pediatrika och vuxna PH1-patienter som hade svår njursjukdom, däribland patienter som stod på hemodialys (ILLUMINATE-C).

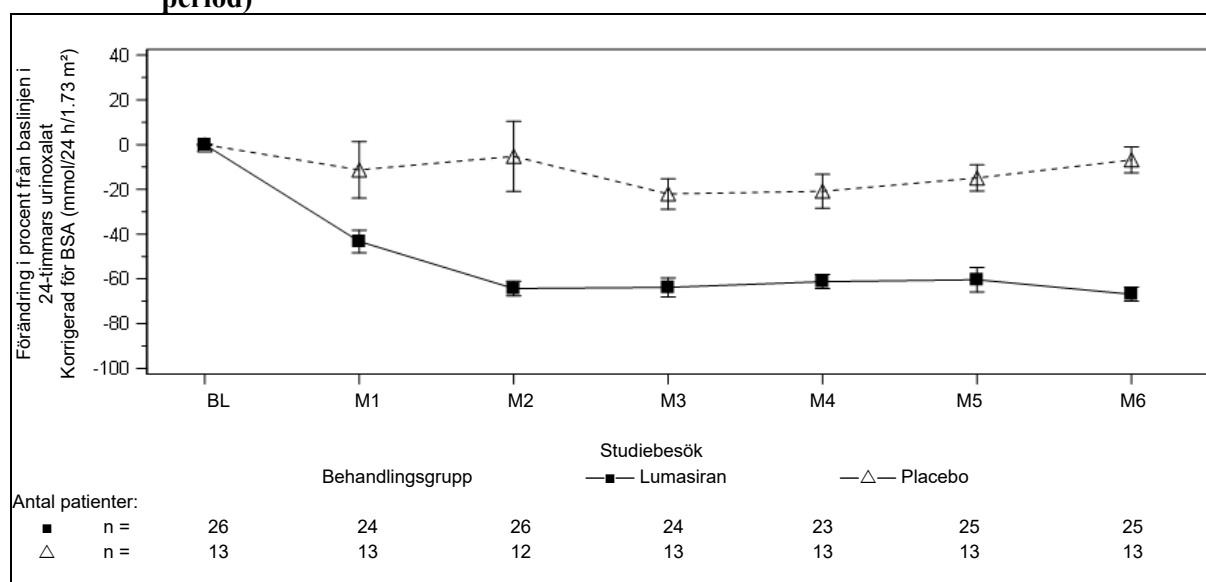
ILLUMINATE-A

Sammanlagt 39 patienter med PH1 randomiserades 2:1 till att få subkutana doser av lumasiran eller placebo under den 6 månader långa, dubbelblinda, placebokontrollerade studien. Patienter i åldern 6 år och äldre med $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m² togs med i studien. De fick 3 laddningsdoser på 3 mg/kg lumasiran eller placebo som administrerades en gång per månad, följt av kvartalsvisa underhållsdoser på 3 mg/kg lumasiran eller placebo (se avsnitt 4.2). Efter den 6 månader långa dubbelblinda behandlingsperioden gick patienterna, inklusive de som ursprungligen anvisats placebo, in i en förlängningsperiod med administrering av lumasiran i upp till 54 månader. Den totala exponeringen för lumasiran var 165,7 patientår.

Under den 6 månader långa, dubbelblinda, placebokontrollerade perioden fick 26 patienter lumasiran och 13 fick placebo. Patienternas medianålder vid första dosen var 14,9 år (mellan 6,1 och 61 år), 66,7 % var män och 76,9 % var vita. Median 24-timmars urinoxalatutsöndring, korregerad för kroppsytan (body surface area, BSA), var vid baslinjen 1,72 mmol/24 h/1,73 m², median spotvärdet av kvoten mellan urinoxalat och kreatinin vid baslinjen var 0,21 mmol/mmol och median plasmaoxalatnivån vid baslinjen var 13,1 µmol/l. Totalt sett var njurfunktionen hos 33,3 % av patienterna normal ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²), 48,7 % hade lindrigt nedsatt njurfunktion ($eGFR$ 60 till < 90 ml/min/1,73 m²) och 18 % hade måttligt nedsatt njurfunktion ($eGFR$ 30 till < 60 ml/min/1,73 m²). Av de patienter som tagits med i studien rapporterade 84,6 % tidigare symtomatiska njurstenshändelser och 53,8 % rapporterade tidigare nefrokalcinos vid baslinjen. Behandlingsarmarna var balanserade vid baslinjen vad gäller ålder, urinoxalatnivå och $eGFR$.

Det primära effektmåttet var den genomsnittliga minskningen i procent från baslinjen i 24-timmars urinoxalatutsöndring, korregerad för BSA, under månaderna 3 till och med 6. Lumasiran förknippades med en statistiskt signifikant reduktion på 65,4 % i 24-timmars urinoxalat, korregerad för BSA, jämförd med 11,8 % i placebogrupper, vilket utgjorde en skillnad på 53,5 % (95 % KI: 44,8, 62,3; $p < 0,0001$). I överensstämmelse med det primära effektmåttet observerades en reduktion på 60,5 % vid månad 6 i spotvärdet av kvoten mellan urinoxalat och kreatinin i lumasiranarmen, jämfört med en reduktion på 8,5 % i placeboarmen. Dessutom hade patienterna som behandlades med lumasiran en snabb och kvarvarande minskning i 24-timmars urinoxalat, korregerad för BSA, vilket visas i figur 1.

Figur 1: ILLUMINATE-A: Förändring i procent från baslinjen i 24-timmars urinoxalat, korregerad för BSA, per månad (6 månader lång dubbelblind, placebokontrollerad period)



Förkortningar: BL = baslinje, BSA = (body surface area) kroppsyta, M = månad, SEM = (standard error of mean) standardfel för medelvärdet.

Resultaten visas som medelvärde ($\pm$ SEM) av förändringen i procent från baslinjen.

Vid månad 6 uppnådde en större andel av lumasiranbehandlade patienter normala eller nästan normala nivåer 24-timmars urinoxalat, korregerad för BSA ($\leq 1,5 \times$ övre normalgränsen) jämfört med placebobehandlade patienter, såsom visas i tabell 3.

Tabell 3: ILLUMINATE-A: Sekundära effektmåtsresultat under den 6 månader långa, dubbelblinda, placebokontrollerade perioden

Effektmått	Lumasiran (n = 26)	Placebo (n = 13)	behandlingsskillnad (95 % KI)	p-värde
Andel patienter med 24-timmars urinoxalatnivåer vid eller under ULN [‡]	0,52 (0,31, 0,72) [§]	0 (0, 0,25) [§]	0,52 (0,23, 0,70) [¶]	0,001 [#]
Andel patienter med 24-timmars urinoxalatnivåer vid eller under 1,5 x ULN [‡]	0,84 (0,64, 0,95) [§]	0 (0, 0,25) [§]	0,84 (0,55, 0,94) [¶]	< 0,0001 [#]
Minskning i procent i plasmaoxalat från baslinjen ^{*b}	39,8 (2,9) [†]	0,3 (4,3) [†]	39,5 (28,9, 50,1)	< 0,0001

Förkortningar: ULN = (upper limit of normal) övre normalgränsen, SEM = (standard error of mean) standardfel för medelvärdet

Resultaten är baserade på vätskekromatografi med tandem-masspektrometri (LC-MS/MS)-analys.

* Uppskattningen baserad på medeltalet av minsta kvadratmedelvärdet för den procentuella minskningen vid månad 3, 4, 5 och 6 med hjälp av en blandad modell för upprepade mätningar.

† LS medel (SEM).

‡ ULN = 0,514 mmol/24 h/1,73 m² för 24-timmars urinoxalat, korregerad för BSA.

§ 95 % KI baserat på Clopper Pearson Exact-konfidensintervall.

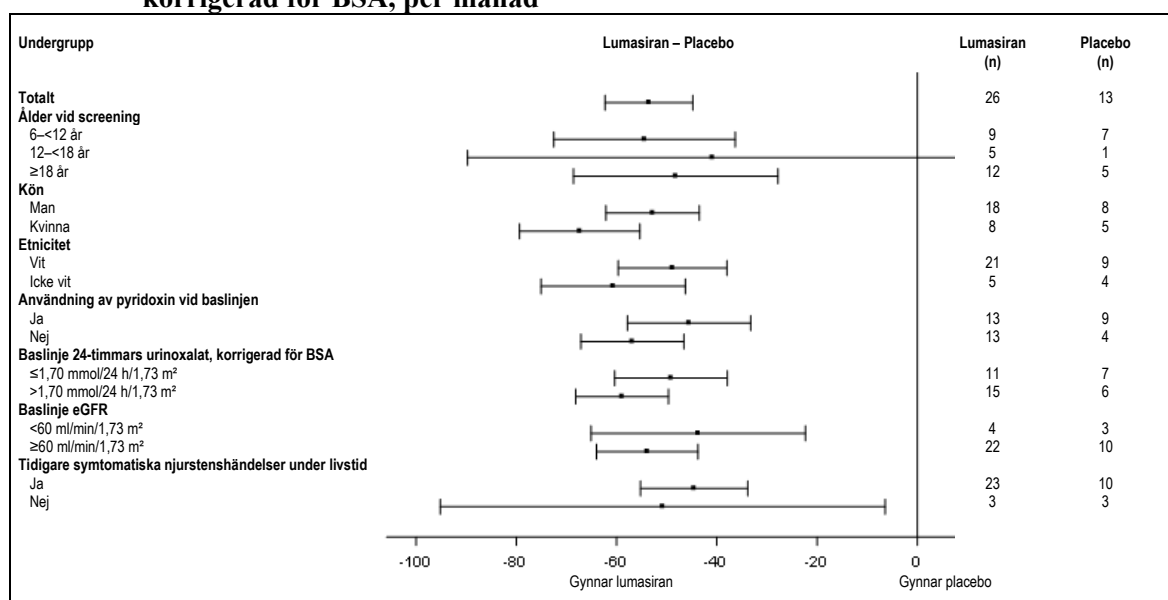
¶ Beräknat med hjälp av Newcombe-metoden baserat på Wilson Score.

p-värdet baseras på Cochran-Mantel-Haenszel -testet stratifierat genom 24-timmars urinoxalat, korregerat för BSA ($\leq 1,70$ mot $> 1,70$ mmol/24 h/1,73 m²) vid baslinjen.

^b Analyserat hos 23 lumasiran- och 10 placebo-patienter som hade baslinjenivåer som tillät att reduktion kunde ske.

Reduktionen i 24-timmars urinoxalat från baslinjen (korregerad för BSA), hos patienter med PH1 som fick lumasiran jämfört med placebo, var liknande i alla förspecificerade undergrupper, inklusive ålder, kön, etnicitet, nedsatt njurfunktion, användning av pyridoxin (vitamin B₆) och tidigare symtomatiska njurstenshändelser (figur 2).

Figur 2: ILLUMINATE-A: Förändring i procent från baslinjen i 24-timmars urinoxalat, korrigerad för BSA, per månad



Reducerade oxalatnivåer som observerats i den dubbelblinda perioden upprätthölls med fortsatt lumasiranbehandling upp till 60 månader under studiens förlängningsperiod. eGFR-relaterade händelser, njurstenshändelser (rapporterade som händelser per person och år) och medullär nefrokalcinos bedömdes under den dubbelblinda 6-månadersperioden och förlängningsperioden, totalt upp till 60 månader.

eGFR förblev stabilt hos de patienter som fick lumasiran. Den genomsnittliga årliga förändringen från baslinjen under behandling med lumasiran upp till 60 månader var -0,63 ml/min/1,73 m²/år.

Andelen njurstenshändelser per person och år som rapporterades för de patienter som randomiserades till lumasiran och till placebo i ILLUMINATE-A presenteras i tabell 4.

Tabell 4: ILLUMINATE-A: Andel njurstenshändelser per person och år som rapporterades i gruppen med lumasiran och i gruppen med placebo

Tidsperiod	Lumasiran Andel (95 % KI)	Placebo Andel (95 % KI)
12 månader före samtycket	3,19 (2,57, 3,96)	0,54 (0,26, 1,13)
Dubbelblind 6-månadersperiod	1,09 (0,63, 1,88)	0,66 (0,25, 1,76)

Under den öppna förlängningsbehandlingen med lumasiran i upp till 60 månader var andelen njurstenshändelser 0,49 per person och år, och hos 53,8 % av patienterna inträffade inga njurstenshändelser.

I tabell 5 presenteras undersökningssvaren med avseende på medullär nefrokalcinos, fastställda i förhållande till baslinjen med hjälp av ultraljudsundersökning av njurarna, från månad 6.

Tabell 5: ILLUMINATE-A: Patienter med medullär nefrokalcinos månad 6 av dubbelblind, placebokontrollerad period i förhållande till baslinjen*

Tidpunkt	Behandling (n)	Förbättring	Ingen förändring	Försämrin g
Månad 6	Lumasiran (n = 22)	3	19	0
	Placebo (n = 12)	0	11	1

* Patienter med ultraljudsundersökning av njurarna vid baslinjen och relevanta tidpunkter bedömdes.

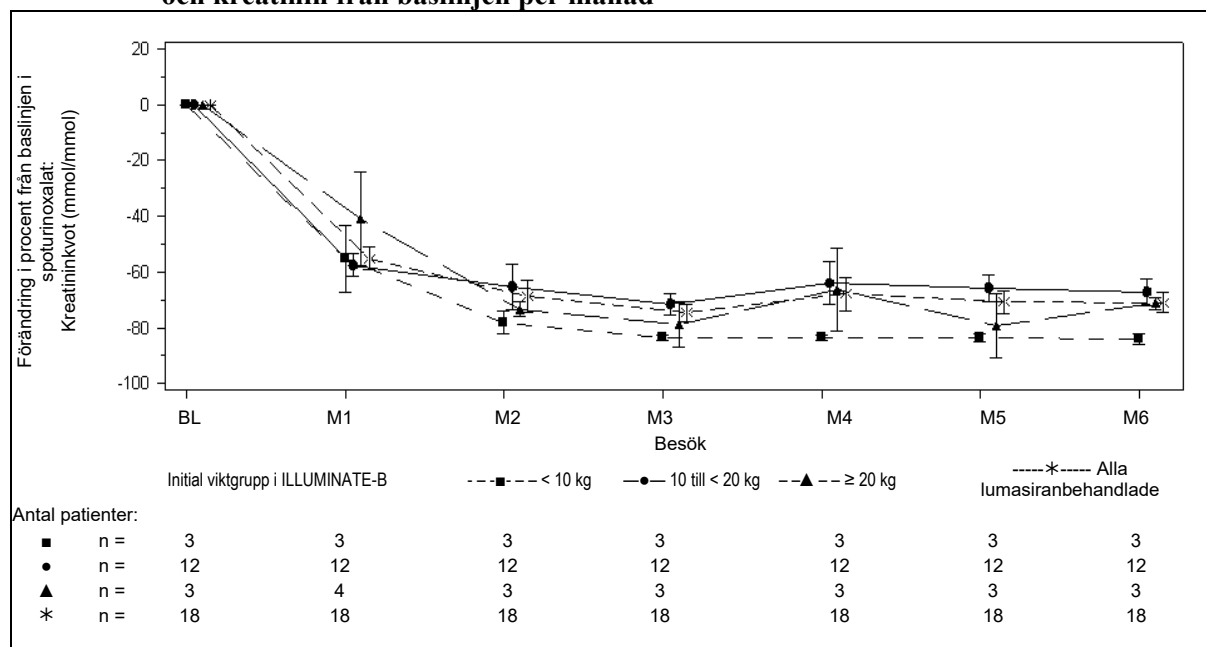
Bedömningen av medullär nefrokalcinos utfördes enbart hos en del av studiepopulationen (17/26 lumasiran/lumasiran-patienter och 6/13 placebo/lumasiran-patienter bedömdes både vid baslinjen och i slutet av den 54 månader långa förlängningsperioden). I denna underpopulation påvisades en allmän förbättringstrend över tid.

ILLUMINATE-B

Sammanlagt 18 patienter skrevs in och behandlades med lumasiran i en pågående, enarmad multicenterstudie med patienter med PH1 (ILLUMINATE-B). Studien skrev in patienter i åldern under 6 år. Patienter i åldern 12 månader och äldre hade ett eGFR > 45 ml/min/1,73 m², medan patienter under 12 månader hade normalt serumkreatinin. Vid den primära analysen i samband med första dosen, vägde 3 patienter mindre än 10 kg, 12 vägde 10 kg till mindre än 20 kg, och 3 patienter vägde 20 kg eller mer. Patienternas medianålder vid första dosen var 51,4 månader (mellan 4 och 74 månader). Av patienterna var 55,6% flickor och 88,9% var vita. Patienternas spotvärde av kvoten mellan urinoxalat och kreatinin vid baslinjen var 0,47 mmol/mmol. Efter den 6 månader långa, primära analysperioden gick patienterna in i en förlängningsperiod med administrering av lumasiran i upp till 60 månader. Den totala exponeringen för lumasiran var 83,2 patientår.

Vid månad 6 uppnådde patienterna som behandlades med lumasiran en reduktion på 72% (95 % KI: 66,4, 77,5) på spotvärdet av kvoten mellan urinoxalat och kreatinin från baslinjen (genomsnittligt från månad 3 till och med månad 6), det primära effektmåttet. Lumasiran förknippades med snabba och kvarvarande reduktioner i spotvärdet av kvoten mellan urinoxalat och kreatinin (figur 3) som var liknande i alla viktstrata. Den procentuella reduktionen i utsöndring av urinoxalat bibehölls med fortsatt lumasiranbehandling till och med månad 60 med en 74,5 % (4,25) genomsnittlig (SEM) procentuell reduktion från baslinjen av spotvärdet av kvoten mellan urinoxalat och kreatinin och denna behandlingseffekt överensstämde med data från ILLUMINATE-A.

Figur 3: ILLUMINATE-B: Förändring i procent i spotvärdet av kvoten mellan urinoxalat och kreatinin från baslinjen per månad



Månad 6 uppnådde 9 av 18 patienter nära normalisering av spotvärdet för kvoten mellan urinoxalat och kreatinin ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), däribland en patient som uppnådde normalisering ($\leq \text{ULN}$). Månad 12 uppnådde 10 av 18 patienter nära normalisering av spotvärdet för kvoten mellan urinoxalat och kreatinin ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), däribland två patienter som uppnådde normalisering ($\leq \text{ULN}$).

Dessutom observerades en genomsnittlig plasmaoxalatreduktion på 31,7 % (95 % KI: 23,9, 39,5) från baslinjen till månad 6 (genomsnitt av månad 3 till månad 6). De reducerade plasmaoxalatnivåer som observerades under den primära analysperioden bibehölls med fortsatt lumasiranbehandling fram till och med månad 60, med en genomsnittlig reduktion på 24,8 % (95 % KI: 15,7, 59,5) månad 60.

eGFR förblev stabilt hos samtliga patienter med fortsatt behandling. Den årliga frekvensen för eGFR-förändring från baslinjen under behandling med lumasiran upp till 60 månader var 0,26 ml/min/1,73m²/år.

Frekvensen av njurstenshändelser per person och år som rapporterades under 12-månadersperioden före samtycket och under den 6 månader långa, primära analysperioden, var 0,24 (95 % KI, 0,09, 0,63) respektive 0,24 (95 % KI, 0,06, 0,96). Den totala frekvensen av njurstenshändelser per person och år månad 60 i studien var 0,11 (95 % KI, 0,06, 0,21) och 77,8 % av patienterna hade inga njurstenshändelser under studien.

Under utvärderingen av medullär nefrokalcinos visades en trend mot förbättring under en period på 60 månader. Bland de 18 patienter som behandlades i 60 månader hade 14 patienter medullär nefrokalcinos vid baslinjen. Av dessa 14 patienter visade 12 förbättring varav 10 förbättrades till ingen nefrokalcinos (definierad som grad 0 bilateralt), 1 patient visade ingen förbättring och 1 var obestämbar (en njure förbättrades medan den andra försämrades). Av de 4 patienter som inte hade nefrokalcinos vid baslinjen sågs ingen förändring hos någon av dem månad 60.

ILLUMINATE-C

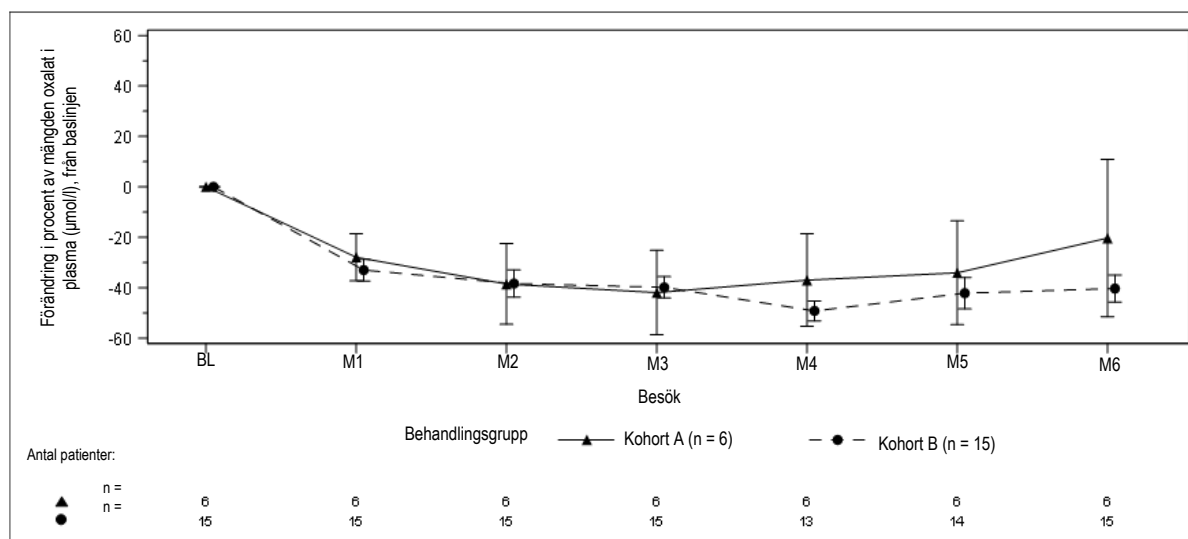
I en pågående enarmad multicenterstudie med PH1-patienter med svår njursjukdom (eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² hos patienter i åldern 12 månader och äldre och förhöjt serumkreatinin hos patienter under 12 månaders ålder) har totalt 21 patienter skrivits in och fått behandling med lumasiran, däribland patienter som får hemodialys. ILLUMINATE-C inkluderar 2 kohorter:– kohort A, bestående av 6 patienter som inte behövde dialys vid tidpunkten då de skrev in och kohort B, bestående av 15 patienter som stod på en fast hemodialysregim. Patienterna fick lumasiran enligt rekommenderad dosregim, baserad på kroppsvikt (se avsnitt 4.2).

Patienternas medianålder var vid den första dosen 8,9 år (0-59 år), 57,1 % var män och 76,2 % var vita. För patienterna i kohort A var medianvärdet för plasmaoxalatnivå 57,94 $\mu\text{mol/l}$. För patienterna i kohort B var medianvärdet för plasmaoxalatnivå 103,65 $\mu\text{mol/l}$.

Det primära effektmåttet i studien var för kohort A (n = 6) den procentuella förändringen i plasmaoxalat från baslinjen till månad 6 (genomsnitt från månad 3 till månad 6). För kohort B (n = 15) var det den procentuella förändringen i plasmaoxalat före dialysbehandling, från baslinjen till månad 6 (genomsnitt från månad 3 till månad 6).

Under den 6 månader långa, primära analysperioden reducerades plasmaoxalat hos patienterna i båda kohorterna så tidigt som månad 1. Den procentuella förändringen i plasmaoxalatnivå från baslinjen till månad 6 (genomsnitt från månad 3 till månad 6) var för kohort A en skillnad i minsta kvadratmedelvärde på -33,3 % (95 % KI, -81,82, 15,16). För kohort B var skillnaden i minsta kvadratmedelvärde -42,4 % (95 % KI, -50,71, -34,15).

Figur 4: ILLUMINATE-C: procentuell förändring från baslinjen i plasmoxalat ($\mu\text{mol/l}$) vid respektive besök under den primära analysperioden



Svaren anges i diagramform som ett genomsnittsvärde ($\pm$ SEM) för den procentuella förändringen från baslinjen.

Förkortningar: BL = baslinjen; M = månad; SEM = (standard error of mean) standardfel för medelvärdet.

För kohort A definieras baslinjen som genomsnittet av alla plasmaoxalatprover som tagits före den första dosen av lumasiran. I kohort B används endast prover som tagits före dialysen.

I kohort A var genomsnittsvärdet (SD) för eGFR 19,85 (9,6) ml/min/1,73 m² vid baslinjen och 16,43 (9,8) ml/min/1,73 m² månad 6.

Frekvensen av njurstenshändelser per person och år som rapporterades 12 månader före samtycket för kohort A samt under den 6 månader långa, primära analysperioden, var 3,20 (95 % KI, 1,96, 5,22) resp. 1,48 (95 % KI, 0,55, 3,92).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Oxlumo för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för hyperoxaluri (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter subkutan administrering upptas lumasiran snabbt med en median (intervall-)tid till maximal plasmakoncentration ($t_{\max}$) på 4 (0,5 till 12) timmar. Hos barn och vuxna med PH1 ≥ 20 kg, var högsta plasmakoncentrationen av lumasiran ($C_{\max}$) och arean under plasmakoncentrationskurvan från tid noll till sista mätbara koncentration efter dosering ($AUC_{0-\text{last}}$) enligt den rekommenderade lumasirandosen på 3 mg/kg, 529 (205 till 1 130) ng/ml respektive 7 400 (2 890 till 10 700) ng*tim/ml. Hos barn som väger mindre än 20 kg, var $C_{\max}$ och $AUC_{0-\text{last}}$ av lumasiran enligt rekommenderad lumasirandos på 6 mg/kg, 912 (523 till 1 760) respektive 7 960 (5 920 till 13 300). Lumasirankoncentrationer var mätbara upp till 24 till 48 timmar efter dos.

Distribution

I plasmaprover från friska vuxna är lumasirans proteinbindning måttlig till hög (77 till 85 %) vid kliniskt relevanta koncentrationer. För en vuxen patient med PH1 är populationsuppskattningen för skenbar central distributionsvolym ($V_{d/F}$) för lumasiran 4,9 l. Lumasiran distribueras primärt till levern efter subkutan administrering.

Metabolism

Lumasiran metaboliseras genom endo- och exonukleaser till oligonukleotider av kortare längd. *In vitro*-studier indikerar att lumasiran inte genomgår metabolism via CYP450-enzym.

Eliminering

Lumasiran elimineras huvudsakligen från plasma genom upptag i levern. Endast 7 till 26 % av den administrerade dosen återfanns i urin som lumasiran i poolade data från friska vuxna och patienter med PH1 > 6 års ålder. Den genomsnittliga (% CV) terminala halveringstiden för lumasiran är 5,2 (47 %) timmar. Populationsuppskattningen för skenbar plasmaclearance var 26,5 l/timme för en typisk vuxen på 70 kg. Genomsnittlig njurclearance för lumasiran var liten och varierade från 2 till 3,4 l/timme hos pediatrika och vuxna patienter med PH1.

Linjäritet/icke-linjäritet

Lumasiran visade linjär till något icke-linjär, tidsberoende farmakokinetik i plasma efter enstaka subkutana doser i dosintervallet 0,3 till 6 mg/kg och efter flera doser på 1 och 3 mg/kg en gång per månad eller 3 mg/kg per kvartal. Det förekom ingen ackumulering av lumasiran i plasma efter upprepad månatlig eller kvartalsvis dosering.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Lumasirans plasmakoncentrationer återspeglar inte omfattningen eller varaktigheten i lumasirans farmakodynamiska aktivitet. Snabbt och riktat upptag av lumasiran i levern leder till snabb minskning av plasmakoncentrationerna. I levern uppvisar lumasiran en lång halveringstid som leder till upprätthållande av den farmakodynamiska effekten genom det månatliga eller kvartalsvisa doseringsintervallet.

Interaktioner

In vitro-studier indikerar att lumasiran inte är ett substrat till, eller en hämmare av, cytokrom P450 (CYP)-enzym. Lumasiran förväntas inte hämma eller inducera CYP-enzym eller modulera läkemedelstransportörers aktiviteter.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Inga studier har utförts på patienter i åldern 65 år och äldre. Ålder var inte en signifikant variabel i lumasirans farmakokinetik.

Kön och etnicitet

I kliniska studier sågs ingen skillnad i plasmaexponeringen eller farmakodynamiken för lumasiran baserat på kön eller etnicitet.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Begränsade farmakokinetiska data hos patienter med lindriga och övergående förhöjningar av totalbilirubin (totalbilirubin > 1 till $1,5 \times$ övre normalgränsen) visade jämförbar plasmaexponering av lumasiran och liknande farmakodynamik som hos patienter med normal leverfunktion. Publicerad litteratur visar lägre uttryck av asialoglykoproteinreceptorerna i levern, d.v.s. de receptorer som är ansvariga för upptag av lumasiran, hos patienter med nedsatt leverfunktion. Icke-kliniska data tyder på att detta kanske inte påverkar leverupptag eller farmakodynamik vid terapeutiska doser. Den kliniska relevansen av dessa data är okänd.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion ($\text{eGFR } 60 \text{ till } < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) hade jämförbar plasmaexponering av lumasiran som patienter med normal njurfunktion ($\text{eGFR } \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ($\text{eGFR } 30 \text{ till } < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) var C_{max} liknande den som setts hos patienter med normal njurfunktion. AUC var 25 % högre baserat på begränsade data. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion ($\text{eGFR } 15 \text{ till } < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), njursjukdom i slutstadiet ($\text{eGFR } < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller som är i dialys (se avsnitt 4.2) observerades inom samma viktkategori ett övergående 1,8- till 3,6-faldigt högre C_{max} och 1,6- till 3,1-faldigt högre $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ (se avsnitt 5.2). Dessa ökningar var övergående då plasmakoncentrationerna sjönk under detektionsnivån inom 24 till 48 timmar, så som hos patienter utan nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2 Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande). Farmakodynamiken hos patienterna med nedsatt njurfunktion ($\text{eGFR } < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), däribland med njursjukdom i slutstadiet ($\text{eGFR } < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller patienterna som fick dialysbehandling, liknade den hos patienterna med normal njurfunktion ($\text{eGFR } \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Data för barn under 1 år är begränsade. Hos barn som väger $< 20 \text{ kg}$ var C_{max} för lumasiran 2 gånger högre, på grund av den nominellt högre dosen på 6 mg/kg och snabbare absorptionshastighet. Lumasirans farmakodynamik var jämförbar hos pediatrika patienter (i åldern 4 månader till 17 år) och hos vuxna, trots de övergående högre plasmakoncentrationerna hos barn $< 20 \text{ kg}$ på grund av den snabba och dominerande distributionen av lumasiran till levern.

Kroppsvikt

Den rekommenderade doseringen gav upp till 2 gånger högre C_{max} hos barn $< 20 \text{ kg}$, medan AUC var liknande i alla de studerade kroppsvikterna ($6,2$ till 110 kg).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och karcinogen potential visade inte några särskilda risker för människa.

Hos råttor, men inte hos apor, observerades mikroskopiska förändringar i levern (t.ex. hepatocellulär vakuolisering, mitos och karyomegali), åtföljt av en minskad fibrinogen-nivå i plasma och andra laboratorieförändringar. Anledningen till den skenbara gnagar-specificiteten är inte känd och dess relevans för människa är oklar.

Lumasiran hade inga negativa effekter på fertilitet hos vare sig hanar eller honor, och inte på pre- och postnatal utveckling hos råttor. I embryofetala utvecklingsstudier på råttor och kanin observerades skelettavvikelse, dock vid höga exponeringsmultipler i förhållande till terapeutisk exponering hos människa. Nivåer där ingen skadlig effekt observeras (NOAEL) var ungefär 20 till 70 gånger högre (baserat på månatlig exponering).

En dosintervall-finnande toxicitetsstudie på neonatala råttor visade inte någon ökad känslighet hos råttor i utvecklingsfas, vare sig beträffande lumasirans toxikologi eller farmakologi, vid fördubblad exponering jämfört med terapeutisk exponering hos människa (baserat på månatliga exponeringar).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid (för pH-justering) (E524)

Fosforsyra (för pH-justering) (E338)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter öppnande

Efter att injektionsflaskan har öppnats ska den användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas med gummipropp (fluorpolymerbelagd) och en aluminiumförsegling med snäpplock. Varje injektionsflaska innehåller 0,5 ml injektionsvätska.

Förpackningsstorlek: en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och annan hantering

Detta läkemedel levereras bruksfärdigt och är endast avsett för engångsbruk.

Endast för subkutan användning

Förberedelser före administrering

- Före administrering ska material som inte ingår i förpackningen men som behövs för administrering tas fram, vilket inkluderar en steril spruta (0,3 ml, 1 ml eller 3 ml), en 18 gauge (G) nål och en 25 G till 31 G nål.
- Mängden Oxlumo som krävs ska beräknas utifrån den rekommenderade viktbaserade dosen (se avsnitt 4.2).
- En 18 G nål ska användas för att dra upp Oxlumo ur injektionsflaskan. Injektionsflaskan ska hållas upprätt eller lutas något, och nålens plana kant ska vara riktad nedåt.
- För volymer mindre än 0,3 ml rekommenderas en steril 0,3 ml spruta.
- Läkemedlet ska administreras med en steril nål (25 G till 31 G), med en 13 mm eller 16 mm lång nål för subkutan injektion.
- Obs: Tryck inte in detta läkemedel i 25 G- till 31 G-nålen.
- Sprutor, överföringsnålar och injektionsnålar ska användas endast en gång.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1496/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 19 november 2020
Datum för den senaste förnyelsen: 04 augusti 2025

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injektionsvätska, lösning
lumasiran

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml lösning innehåller lumasirannatrium motsvarande 189 mg lumasiran.

Varje injektionsflaska innehåller 94,5 mg lumasiran i 0,5 ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:

Natriumhydroxid (E524)

Fosforsyra (E338)

Vatten för injektionsvätskor

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

0,5 ml = 94,5 mg

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1496/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Oxlumo

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG
--

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injektionsvätska, lösning
lumasiran

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Subkutan användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

0,5 ml = 94,5 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml injektionsvätska, lösning lumasiran

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du använder detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Oxlumo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Oxlumo
3. Hur du får Oxlumo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Oxlumo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Oxlumo är och vad det används för

Vad Oxlumo är

Oxlumo innehåller det aktiva innehållsämnet lumasiran.

Vad Oxlumo används för

Oxlumo används för behandling av primär hyperoxaluri typ 1 (PH1) hos vuxna och barn i alla åldrar.

Vad PH1 är

PH1 är en sällsynt sjukdom där levern producerar för mycket av ett ämne som kallas oxalat. Dina njurar avlägsnar oxalat från kroppen och det förs vidare ut i urinen. Hos människor med PH1 kan dock överskott av oxalat ackumuleras i njurarna och orsaka njursten och även hindra njurarna från att fungera optimalt. Ackumulerat oxalat kan också skada andra delar av kroppen såsom ögon, hjärta, hud och skelett. Detta kallas oxalos.

Hur Oxlumo fungerar

Lumasiran, den aktiva substansen i Oxlumo, minskar mängden av ett enzym som tillverkas i levern och som kallas glykolatoxidas. Detta är ett av de enzym som är involverade i tillverkningen av oxalat. Genom att mängden glykolatoxidas minskar, producerar levern en mindre mängd oxalat - och oxalatnivåerna i urinen och blodet sjunker. Detta kan bidra till att minska konsekvenserna av sjukdomen.

2. Vad du behöver veta innan du får Oxlumo

Använd inte Oxlumo:

- om du är allvarligt allergisk mot lumasiran eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder detta läkemedel.

Läkaren kan övervaka dig för tecken på metabolisk acidosis (ansamling av syra i kroppen) om du har svårt nedsatt njurfunktion.

Andra läkemedel och Oxlumo

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel. Läkaren kommer att besluta om du ska ta Oxlumo efter att ha övervägt de förväntade hälsofördelarna för dig och riskerna för ditt ofödda barn.

Amning

Detta läkemedel skulle kunna passera över till bröstmjölk och påverka ditt barn. Om du ammar, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Läkaren hjälper dig att besluta huruvida du ska sluta amma eller avbryta behandlingen.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att detta läkemedel har någon effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Oxlumo innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du får Oxlumo

Hur mycket Oxlumo ges

Läkaren kommer att räkna ut hur mycket läkemedel som ska ges till dig. Dosen beror på hur mycket du väger. Läkaren kommer att justera din dos, om din vikt förändras.

Du kommer att få dina första doser (laddningsdoser) en gång per månad som 3 doser. En månad efter den sista laddningsdosen kommer du att få börja med din första underhållsdos.

Kroppsvikt mindre än 10 kg

- Laddningsdoser: 6 mg per kg av din vikt, en gång per månad som 3 doser.
- Underhållsdosering: 3 mg per kg av din vikt, en gång varje månad, med början en månad efter den sista laddningsdosen.

Kroppsvikt från 10 kg till mindre än 20 kg

- Laddningsdoser: 6 mg per kg av din vikt, en gång per månad som 3 doser.
- Underhållsdosering: 6 mg per kg av din vikt, en gång var 3:e månad, med början en månad efter den sista laddningsdosen.

Kroppsvikt 20 kg eller mer

- Laddningsdoser: 3 mg per kg av din vikt, en gång per månad som 3 doser.
- Underhållsdosering: 3 mg per kg av din vikt, en gång var 3:e månad, med början en månad efter den sista laddningsdosen.

Hur du får Oxlumo

Detta läkemedel ges till dig av en läkare eller sjuksköterska.

- Det ges som en injektion under huden (subkutant) i buken, eller i en del fall i överarmen eller låret. Du kommer att få dina injektioner på varierande ställen.
- Beroende på din dos kan det behövas mer än en subkutan injektion.
- Läkaren eller sjuksköterskan kommer inte att injicera i hudområden som är ärrade, röda eller svullna.

Om du får för mycket Oxlumo

I det osannolika fallet att läkaren eller sjuksköterskan ger dig för mycket läkemedel (en överdos), kommer de att behålla dig för kontroll, utifall du får biverkningar.

Om du missar en dos Oxlumo

Om du missar en dos Oxlumo, ska du tala med din läkare eller sjuksköterska så snart som möjligt och boka tid för din nästa dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar kan förekomma när du använder Oxlumo:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- Rodnad, smärta, klåda, svullnad, obehag, färgförändringar, klumpar, förhårdnader, utslag, blåmärken eller fjällning vid injektionsstället (reaktion vid injektionsstället).
- Smärta, ömhet eller obehag i magen (buksmärta).

Ingen känd frekvens: frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data

- En typ av allergisk reaktion (överkänslighet) – med symtom som utslag, halsirritation och rinnande ögon.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Oxlumo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges efter EXP på ytterförpackningen och injektionsflaskan. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk. Efter att injektionsflaskan har öppnats ska den användas omedelbart.

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Läkaren eller sjuksköterskan kommer att kasta bort oanvänt läkemedel. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lumasiran.

- Varje injektionsflaska innehåller lumasirannatrium motsvarande 94,5 mg lumasiran.
- Övriga innehållsämnen är vatten för injektionsvätskor, natriumhydroxid (E524) och fosforsyra (E338) (se ”Oxlumo innehåller natrium” i avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Detta läkemedel är en klar, färglös till gul lösning för subkutan injektion.

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska för engångsbruk, innehållande 0,5 ml lösning.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA
Tel: +371 67 717 847
medinfo.latvia@medisonpharma.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<https://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Bruksanvisning

Endast för subkutan användning.

- Ta fram material som inte ingår i förpackningen men som behövs för administrering, vilket inkluderar en steril spruta (0,3 ml, 1 ml eller 3 ml), en 18 gauge (G) nål och en 25 G till 31 G nål.
- Beräkna den nödvändiga volymen Oxlumio baserat på den rekommenderade viktbaserade dosen. Om dosen överskrider 0,5 ml behöver du använda mer än en injektionsflaska. Den maximalt

godtagbara enskilda injektionsvolym som kan administreras är 1,5 ml. Om mer än 1,5 ml behövs kan du behöva ge mer än en subkutan injektion.

- Använd en 18 G nål för att dra upp Oxlumo ur injektionsflaskan. Håll injektionsflaskan upprätt eller luta den något och tillse att nålens plana kant är riktad nedåt.
- Rikta nålen och sprutan rakt uppåt och knacka på sprutan för att bubblorna ska flyta upp. När bubblorna är uppe, trycker du försiktigt på kolven för att tvinga bubblorna ut ur sprutan. Kontrollera att sprutan innehåller den riktiga mängden läkemedel.
- Administrera läkemedlet med en steril nål (25 G till 31 G nål) med en 13 mm eller 16 mm lång nål för subkutan injektion. För volymer mindre än 0,3 ml rekommenderas en steril 0,3 ml-spruta.
- Obs: Tryck inte in detta läkemedel i 25 G till 31 G nålen. När en 0,3 ml (insulin) spruta används, tvinga inte bubblan från sprutan.
- Injektionen kan ges i buken, överarmen eller låret. Tänk på att variera injektionsställena. Administrera inte i ärrvävnad eller områden som är röda, inflammerade eller svullna.
- Obs: Vid administrering av subkutan injektion i buken ska en diametercirkel på 2 cm omkring naveln undvikas.
- Rengör området där du tänker injicera med en spritsudd och vänta tills området har torkat helt och hållet.
- Säkerställ korrekt injektionsteknik. Injicera inte i en ven eller muskel.
- För in nålen i rät vinkel (90 grader) för att leverera injektionen strax under huden. Hos patienter med sparsamt med subkutan vävnad, ska nålen föras in i en 45 graders vinkel.
- Tryck inte ner kolven medan du sticker hål i huden. När nålen har förts in genom huden, släpp den hopklämda huden och administrera dosen långsamt och stadigt. När läkemedlet har administrerats, vänta minst 5 sekunder innan nålen dras ut ur huden. Tryck lätt med gasväv eller bomullstuss på injektionsstället vid behov. Sätt inte tillbaka nålens lock.
- Obs: Aspirera inte efter att du fört in nålen för att förhindra vävnadsskada, hematom eller blåmärken.
- Om fler än en injektion behövs för en enstaka dos Oxlumo, ska injektionsställena vara på minst 2 cm avstånd.
- Använd injektionsflaskan endast en gång. Efter att ha injicerat dosen ska oanvänt läkemedel i injektionsflaskan kasseras enligt lokala bestämmelser.
- Använd sprutor, överföringsnålar och injektionsnålar endast en gång. Kassera alla använda sprutor och nålar enligt gällande lokala anvisningar.