

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält Lumasiran-Natrium, entsprechend 189 mg Lumasiran.

Jede 0,5 ml Durchstechflasche enthält 94,5 mg Lumasiran.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose bis gelbe Lösung (pH-Wert ca. 7; Osmolalität: 210–390 mosmol/kg).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oxlumo wird zur Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) in allen Altersgruppen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte unter der Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der Erfahrung mit der Behandlung der Hyperoxalurie hat.

Dosierung

Oxlumo wird als subkutane Injektion verabreicht. Die empfohlene Dosis Oxlumo besteht aus Initialdosen einmal monatlich über 3 Monate, gefolgt von Erhaltungsdosen gemäß Tabelle 1. Die jeweilige Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht.

Die dem Patienten zu verabreichende Menge (in mg) und das Volumen (in ml) sollten wie folgt berechnet werden:

Körpergewicht des Patienten (kg) × Dosis (mg/kg) = zu verabreichende Gesamtmenge (mg) des Arzneimittels.

Gesamtmenge (mg) geteilt durch die Konzentration (189 mg/ml) = zu injizierendes Gesamtvolumen des Arzneimittels (ml).

Siehe Tabelle 1

Ausgelassene Dosis

Wenn sich der Erhalt einer Dosis verzögert oder die Dosis ausgelassen wurde, sollte die Dosis so bald wie möglich verabreicht werden. Die verordnete monatliche oder vierteljährliche Dosierung sollte ab der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufgenommen werden.

Besondere Populationen

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 1: Gewichtsbasierte Dosierung von Oxlumo

Körpergewicht	Initialdosis	Erhaltungsdosis (die Erhaltungsdosis sollte einen Monat nach der letzten Initialdosis begonnen werden)
unter 10 kg	6 mg/kg einmal monatlich für 3 Monate	3 mg/kg einmal monatlich
10 kg bis unter 20 kg	6 mg/kg einmal monatlich für 3 Monate	6 mg/kg einmal alle 3 Monate (vierteljährlich)
ab 20 kg	3 mg/kg einmal monatlich für 3 Monate	3 mg/kg einmal alle 3 Monate (vierteljährlich)

Leberfunktionsstörung

Oxlumo wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht. Es muss keine Dosisanpassung vorgenommen werden bei Patienten mit vorübergehender Erhöhung des Gesamtbilirubins (Gesamtbilirubin > 1,0 bis 1,5 × ULN). Bei der Behandlung von Patienten mit mittlerer oder schwerer Leberfunktionsstörung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) oder mittelschwerer (eGFR 30 bis < 60 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15 bis < 30 ml/min/1,73 m²), Nierenerkrankung im Endstadium (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) oder die dialysepflichtig sind, liegen nur beschränkt klinische Daten vor. Bei der Behandlung von Patienten mit schwerer oder terminaler Niereninsuffizienz ist eine Sicherheitsüberwachung angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Von Patienten im ersten Lebensjahr sind nur begrenzte Daten verfügbar. Bei der Behandlung dieser Patienten ist daher Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung.

Das Arzneimittel wird als gebrauchsfertige Lösung in einer Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung bereitgestellt.

- Das benötigte Volumen von Oxlumo wird anhand der empfohlenen gewichtsbasierten Dosierung in Tabelle 1 berechnet.
- Bei einer Dosis über 0,5 ml (94,5 mg) ist mehr als eine Durchstechflasche erforderlich.
- Das maximal zulässige Volumen für eine Einzelinjektion beträgt 1,5 ml. Dosierungen mit einem Volumen über 1,5 ml sollten als Mehrfachinjektionen verabreicht werden, um mögliche Beschwerden an der Injektionsstelle aufgrund der Injektionsvolumina zu vermeiden. Dabei wird die Gesamtdosis gleichmäßig auf mehrere Spritzen verteilt, sodass jede Injektion in etwa dasselbe Volumen enthält.
- Achten Sie darauf, dass sich kein Arzneimittel an der Nadelspitze befindet, bevor die Nadel in den Subkutanraum eingestochen wird.

- Das Arzneimittel wird subkutan in den Unterbauch, Oberarm oder Oberschenkel injiziert.
- Für nachfolgende Injektionen oder Dosen sollte die Injektionsstelle gewechselt werden.
- Die Injektion sollte nicht in Narbengewebe oder gerötete, entzündete oder geschwollene Hautbereiche erfolgen.

Oxlumo sollte von einer medizinischen Fachkraft verabreicht werden. Für Anweisungen zum Arzneimittel vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Schwere Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere oder terminale Niereninsuffizienz

Die Behandlung mit Lumasiran erhöht den Plasmaglykolspiegel, was bei Patienten mit schwerer oder im Endstadium befindlicher Nierenerkrankung das Risiko einer metabolischen Azidose oder einer Verschlimmerung einer bereits bestehenden metabolischen Azidose erhöhen kann. Diese Patienten sollten daher auf Anzeichen und Symptome einer metabolischen Azidose überwacht werden.

Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung besteht die Möglichkeit einer verminderten Wirksamkeit. Daher sollte die Wirksamkeit bei diesen Patienten überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Sonstige Bestandteile (Natriumgehalt)

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2).

Gleichzeitige Anwendung mit Pyridoxin

Die gleichzeitige Anwendung von Pyridoxin hatte keinen bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakodynamik oder Pharmakokinetik von Lumasiran.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Lumasiran bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Wird eine Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft in Betracht gezogen, sollte der erwartete Nutzen für die Gesundheit der Frau gegenüber dem potenziellen Risiko für das Ungeborene abgewogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lumasiran in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestillt oder die Behandlung mit Oxlumo unterbrochen bzw. auf eine Behandlung verzichtet werden sollte. Dabei ist der Nutzen des Stillens für das Kind gegenüber dem Nutzen der Behandlung für die Frau abzuwägen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Lumasiran auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Oxlumo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (32 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle zeigt die Nebenwirkungen von Lumasiran in klinischen Studien. Die Nebenwirkungen werden nach bevorzugter Bezeichnung (preferred terms, PT) gemäß MedDRA-Systemorganklassen (system organ class, SOC) und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen lauten wie folgt: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (1/100, < 1/10), gelegentlich (1/1.000, < 1/100), selten (1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000).

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

In placebokontrollierten und offenen klinischen Studien wurden bei 26 von 81 Patienten (32,1 %) Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet, die bei 10 % der Injektionen auftraten. Die am häufigsten gemeldeten Symptome waren Erythem, Schmerzen, Juckreiz und Schwellungen. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle begannen

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Abdominalschmerz ^a	Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle ^b	Sehr häufig

^a Umfasst Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch, Schmerzen im Unterbauch, abdominale Beschwerden und abdominalen Druckschmerz.

^b Umfasst Reaktionen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, Verfärbung der Injektionsstelle, Raumforderung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Blutergüsse an der Injektionsstelle, Hämatome an der Injektionsstelle und Exfoliation der Haut.

am Tag der Verabreichung, wobei 7 der Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle hatten, die 5 oder mehr Tage nach der Verabreichung begannen (bei 1,6 % der Injektionen). Die Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen mild, klangen innerhalb von zwei Tagen ab und führten nicht zu einer Unterbrechung oder einem Abbruch der Behandlung.

Abdominalschmerz

In der placebokontrollierten Studie wurde bei 1 von 13 Patienten (7,7 %), die Placebo erhielten, und 4 von 26 Patienten (15,4 %), die Lumasiran erhielten, Abdominalschmerz beobachtet. In den placebokontrollierten, und offenen klinischen Studien berichteten 17 von 81 Patienten (21,0 %) über Abdominalschmerz, darunter Schmerzen im Ober- oder Unterbauch, abdominale Beschwerden oder abdominalen Druckschmerz. Die meisten Ereignisse waren leicht, vorübergehend und bildeten sich ohne Behandlung zurück. Keines der Ereignisse führte zu einem Behandlungsabbruch.

Immunogenität

Bei Patienten mit PH1 und gesunden Freiwilligen wurden nach Verabreichung von Oxlumo 6 von 100 (6,0 %) Personen positiv auf Anti-Drug-Antikörper (ADA) getestet. Die ADA-Titer waren niedrig, im Allgemeinen vorübergehend und hatten keine Auswirkungen auf die klinische Wirksamkeit, Sicherheit oder das pharmakokinetische oder pharmakodynamische Profil des Arzneimittels.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Lumasiran war bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 4 Monaten bis 17 Jahren) ähnlich wie bei Erwachsenen mit PH1.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung empfiehlt es sich, den Patienten bei entsprechender klinischer Indikation auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und gegebenenfalls eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: noch nicht zugewiesen, ATC-Code: noch nicht zugewiesen.

Wirkmechanismus

Lumasiran ist eine doppelsträngige small interfering RNA (siRNA), die den Glykolat-Oxidase (GO)-Enzymspiegel senkt, indem sie in den Hepatozyten mittels RNA-Interferenz auf die Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) des (für Glykolat-Oxidase kodierenden) Gens Hydroxysäureoxidase 1 (*HAO1*) abzielt. Verringerte GO-Enzymwerte reduzieren die Menge an verfügbarem Glyoxylat, einem Substrat für die Bildung von Oxalat. Dies führt zu einer Senkung der (erhöhten) Oxalatspiegel in Urin und Plasma, der eigentlichen Ursache für Krankheitsmanifestationen bei Patienten mit PH1. Da das GO-Enzym dem defizitären, PH1 verursachenden Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase (AGT)-Enzym vorgeschaltet ist, ist der Wirkmechanismus von Lumasiran unabhängig von der zugrundeliegenden AGXT-Genmutation.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Lumasiran wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie an Patienten ab 6 Jahren mit PH1 (ILLUMINATE-A) und in einer einarmigen klinischen Studie an Patienten unter 6 Jahren mit PH1 (ILLUMINATE-B) untersucht.

ILLUMINATE-A

Insgesamt 39 Patienten mit PH1 wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten während der 6-monatigen doppelblinden, placebokontrollierten Studienphase subkutan Lumasiran oder Placebo. Eingeschlossen wurden Patienten ab 6 Jahren mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m². Sie erhielten 3 Initialdosen mit 3 mg/kg Lumasiran oder Placebo einmal monatlich und anschließend vierteljährliche Erhaltungsdosen mit 3 mg/kg Lumasiran oder Placebo (siehe Abschnitt 4.2). Nach der 6-monatigen doppelblinden Behandlungsphase wurden die Patienten, ein-

schließlich der ursprünglich Placebo zugeordneten Patienten, in eine Verlängerungsphase mit Verabreichung von Lumasiran aufgenommen.

Während der 6-monatigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase erhielten 26 Patienten Lumasiran und 13 Placebo. Das mittlere Alter der Patienten bei der ersten Dosis betrug 14,9 Jahre (Bereich von 6,1 bis 61,0 Jahre). 66,7 % der Patienten waren männlich und 76,9 % waren weiß. Die mediane, nach Körperoberfläche (body surface area, BSA) korrigierte Oxalatausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin betrug bei Studienbeginn 1,72 mmol/24 h/1,73 m². Der mediane Oxalat/Kreatinin-Quotient im Spontanurin betrug zu Studienbeginn 0,21 mmol/mmol und der mittlere Plasmaoxalatspiegel zu Studienbeginn 13,1 µmol/l. Insgesamt hatten 33,3 % der Patienten eine normale Nierenfunktion (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), 48,7 % eine leichte Nierenfunktionsstörung (eGFR zwischen 60 und < 90 ml/min/1,73 m²) und 18 % eine mittelschwere Nierenfunktionsstörung (eGFR zwischen 30 und < 60 ml/min/1,73 m²). Von den in die Studie aufgenommenen Patienten berichteten zu Studienbeginn 84,6 % über symptomatische Nierensteine und 53,8 % über Nephrokalzinose in der Vorgeschichte. Die Behandlungsarme waren bei Studienbeginn hinsichtlich Alter, Oxalatspiegel im Urin und eGFR ausgeglichen.

Der primäre Endpunkt war die prozentuale Verringerung der nach Körperoberfläche korrigierten Oxalatausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin gegenüber dem Ausgangswert, gemittelt über die Monate 3–6. Lumasiran war mit einer statistisch signifikanten Verringerung des nach Körperoberfläche korrigierten Oxalats im 24-Stunden-Sammelurin von 65,4 % gegenüber 11,8 % in der Placebogruppe assoziiert. Das entspricht einer Differenz von 53,5 % (95 %-KI: 44,8; 62,3; p < 0,0001). In Übereinstimmung mit dem primären Endpunkt wurde in Monat 6 im Lumasiran-Arm eine Verringerung des Oxalat/Kreatinin-Quotienten im Spontanurin um 60,5 % beobachtet, im Vergleich zu einem Anstieg von 8,5 % im Placeboarm. Darüber hinaus kam es bei den mit Lumasiran behandelten Patienten zu einer raschen und anhaltenden Verringerung des nach Körperoberfläche korrigierten Oxalats im 24-Stunden-Sammelurin, wie in Abbildung 1 dargestellt.

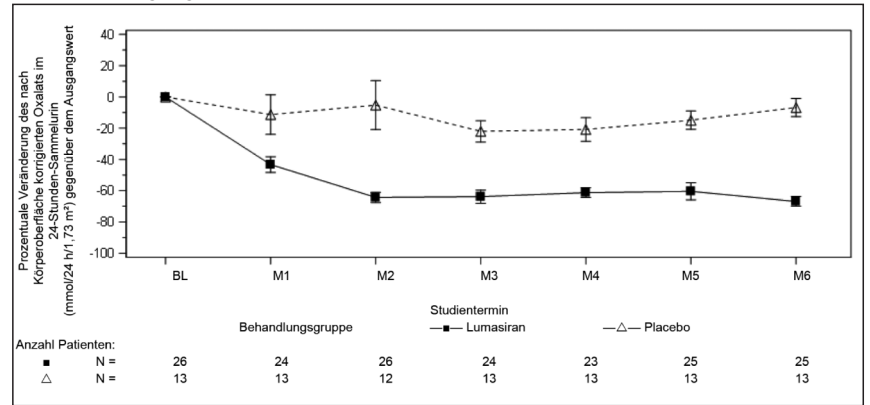
Siehe Abbildung 1

Bis Monat 6 erreichte ein im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten höherer Anteil der mit Lumasiran behandelten Patienten normale oder annähernd normale Werte des nach Körperoberfläche korrigierten Oxalats im 24-Stunden-Sammelurin (≤ 1,5 × ULN), wie in Tabelle 3 dargestellt.

Siehe Tabelle 3

Die Verringerung des nach Körperoberfläche korrigierten Oxalats im 24-Stunden-Sammelurin gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo war bei den mit Lumasiran behandelten PH1-Patienten in allen vorselektierten Untergruppen ähnlich, einschließlich Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft, Nierenfunktionsstörung, Anwendung von

Abbildung 1: ILLUMINATE-A: Prozentuale Veränderung des nach Körperoberfläche korrigierten Oxalats im 24-Stunden-Sammelurin gegenüber dem Ausgangswert nach Monaten



Abkürzungen: BL = Ausgangswert (Baseline), M = Monat, SEM = Standardfehler des Mittelwerts (Standard Error of Mean). Die Ergebnisse werden als Mittelwert (± SEM) der prozentualen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert dargestellt.

Tabelle 3: ILLUMINATE-A: Ergebnisse zum sekundären Endpunkt der 6-monatigen placebokontrollierten Doppelblindphase

Endpunkte	Lumasiran (N = 26)	Placebo (N = 13)	Behandlungs-differenz (95 %-KI)	p-Wert
Anteil Patienten mit Oxalatspiegeln im 24-Stunden-Sammelurin ≤ ULN [†]	0,5 (0,3; 0,7) [§]	0 (0; 0,2) [§]	0,5 (0,2; 0,7) [¶]	0,001 [#]
Anteil Patienten mit Oxalatspiegeln im 24-Stunden-Sammelurin von ≤ 1,5 × ULN [†]	0,8 (0,6; 1,0) [§]	0 (0; 0,2) [§]	0,8 (0,5; 0,9) [¶]	0,0001 [#]
Prozentuale Verringerung des Oxalats im Plasma gegenüber Ausgangswert ^{*p}	39,8 (2,9) [†]	0,3 (4,3) [†]	39,5 (28,9; 50,1)	< 0,0001

Abkürzungen: ULN = obere Normgrenze (Upper Limit of Normal), SEM = Standardfehler des Mittelwerts (Standard Error of Mean)
 Ergebnisse basierend auf Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie-Test (LC-MS/MS).
 * Schätzung basierend auf Kleinste-Quadrate-Mittelwert der prozentualen Verringerung in Monat 3, 4, 5 und 6 unter Verwendung eines gemischten Modells für wiederholte Messungen.
 † Kleinste-Quadrate (least squares, LS)-Mittelwert (SEM).
 ‡ ULN = 0,514 mmol/24 h/1,73 m² für nach Körperoberfläche korrigiertes Oxalat im 24-Stunden-Sammelurin.
 § 95 %-KI basierend auf exaktem Clopper-Pearson-Intervall.
 ¶ Berechnet mittels Newcombe-Methode basierend auf Wilson-Score-Intervallen.
 # p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit Stratifizierung gemäß nach Körperoberfläche korrigiertem Ausgangswert des Oxalats im 24-Stunden-Sammelurin (≤ 1,70 vs. > 1,70 mmol/24 h/1,73 m²).
 P Auswertung bei 23 Lumasiran- und 10 Placebo-Patienten mit Ausgangswerten, die eine Verringerung zuließen.

Pyridoxin (Vitamin B6) bei Studienbeginn und symptomatischer Nierenstein-Ereignisse in der Anamnese (Abbildung 2).

Siehe Abbildung 2 auf Seite 4

Die in der Doppelblindphase beobachtete Verringerung der Oxalatkonzentration blieb während der Verlängerungsphase der Studie über 12 Monate erhalten.

eGFR und Nierenstein-Ereignisse (berichtet nach Ereignissen pro 100 Personentage) wurden über die Doppelblind- und Verlängerungsphasen von insgesamt 12 Monaten beurteilt. Die eGFR blieb bei den mit Lumasiran behandelten Patienten stabil. Im Lumasiran-Arm lag die Rate der 12 Monate vor der Einwilligungserklärung gemeldeten Nierensteinereignisse bei 0,87 (95 %-KI:

0,70; 1,08). Die Rate der während der Doppelblindphase und in den ersten 6 Monaten des Verlängerungszeitraums beobachteten Ereignisse betrug 0,30 (95 %-KI: 0,17; 0,51) bzw. 0,23 (95 %-KI: 0,13; 0,43). Im Placebo-Arm lag die Rate der 12 Monate vor der Einwilligungserklärung gemeldeten Nierensteinereignisse bei 0,15 (95 %-KI: 0,07; 0,31) und die Rate der während der Doppelblindphase beobachteten Ereignisse betrug 0,18 (95 %-KI: 0,07; 0,48). Während der ersten 6 Monate der Lumasiranbehandlung im Verlängerungszeitraum wurde bei Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten, eine Rate von 0,05 (95 %-KI: 0,01; 0,32) beobachtet. Für Nephrokalzinose liegen Daten aus der 6-monatigen Doppelblindphase vor. Von den 34 Patienten mit Ultraschallbefunden der

Nieren bei Studienbeginn und in Monat 6 zeigten 3 von 22 Patienten der Lumasiran-Gruppe eine Verbesserung und 1 von 12 Patienten der Placebogruppe eine Verschlechterung der Nephrokalzinose. Die anderen mit Lumasiran (n = 19) oder Placebo (n = 11) behandelten Patienten zeigten keine Veränderung der Nephrokalzinose.

ILLUMINATE-B

Insgesamt 18 Patienten wurden in eine laufende, multizentrische, einarmige Studie an PH1-Patienten (ILLUMINATE-B) aufgenommen und mit Lumasiran behandelt. Eingeschlossen wurden Patienten unter 6 Jahren mit einer eGFR > 45 ml/min/1,73 m² bei Patienten ab einem Alter von 12 Monaten und normalem Serumkreatinin bei Patienten unter 12 Monaten. In der primären Interimsanalyse nach 6 Monaten, bei der ersten Dosis, wogen 3 Patienten weniger als 10 kg, 12 Patienten 10 bis unter 20 kg und 3 Patienten mindestens 20 kg. Das mediane Alter der Patienten bei der ersten Dosis betrug 51,4 Monate (Bereich von 4,0 bis 74,0 Monate). 55,6% der Patienten waren weiblich, und 88,9% waren weiß. Der mediane Oxalat/Kreatinin-Quotient im Spontanurin betrug zu Studienbeginn 0,47 mmol/mmol.

In Monat 6 erreichten mit Lumasiran behandelte Patienten eine Reduktion von 72,0% (95%-KI: 66,4; 77,5) des Oxalat/Kreatinin-Quotienten im Spontanurin gegenüber dem Ausgangswert (gemittelt über die Monate 3 bis 6), den primären Endpunkt der Studie. Lumasiran wurde mit einer raschen und anhaltenden Verringerung des Oxalat/Kreatinin-Quotienten im Spontanurin (Abbildung 3) assoziiert, die in allen Gewichtsuntergruppen ähnlich ausfiel. Die prozentuale Verringerung der Oxalatausscheidung im Urin stimmte mit den Ergebnissen der Studie ILLUMINATE-A überein.

Siehe Abbildung 3

Neun Patienten erreichten nahezu eine Normalisierung ($\leq 1,5 \times$ ULN), darunter 1 Patient, der in Monat 6 eine Normalisierung (\leq ULN) des Oxalat/Kreatinin-Quotienten im Spontanurin erreicht hatte.

Darüber hinaus wurde von Studienbeginn bis Monat 6 (Durchschnitt aus Monat 3 bis Monat 6) eine mittlere Verringerung des Oxalats im Plasma von 31,7% (95%-KI: 23,9; 39,5) beobachtet. Die eGFR blieb während der 6-monatigen Studienphase stabil. Zwei Nierensteinereignisse nach Studienbeginn wurden gemeldet, im Vergleich zu 4 Nierensteinereignissen bei 3 Patienten in der 12-monatigen Phase vor der Einwilligungserklärung. 14 von 18 Patienten hatten bei Studienbeginn eine Nephrokalzinose. Ultraschallbefunde der Nieren nach dem 6. Monat zeigten bei 8 Patienten eine Verbesserung, darunter eine beidseitige Verbesserung bei 3 Patienten. Bei keinem der 18 Patienten kam es zu einer neu auftretenden oder sich verschlechternden Nephrokalzinose.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Oxlumo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Hyperoxalurie gewährt

Abbildung 2: ILLUMINATE-A: Prozentuale Veränderung des nach Körperoberfläche korrigierten Oxalats im 24-Stunden-Sammelurin gegenüber dem Ausgangswert, Untergruppenanalyse

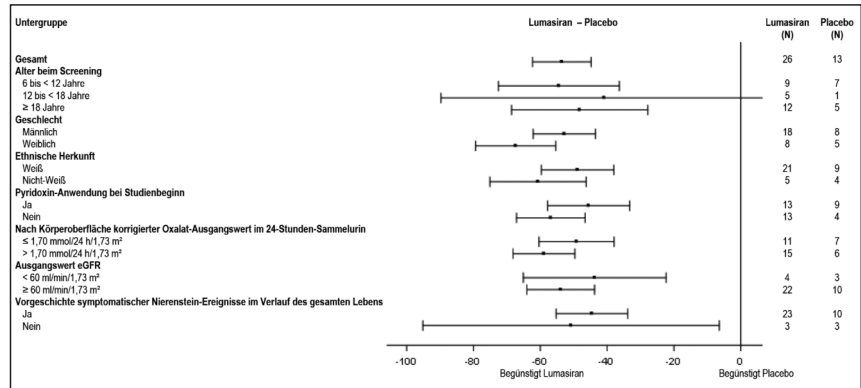
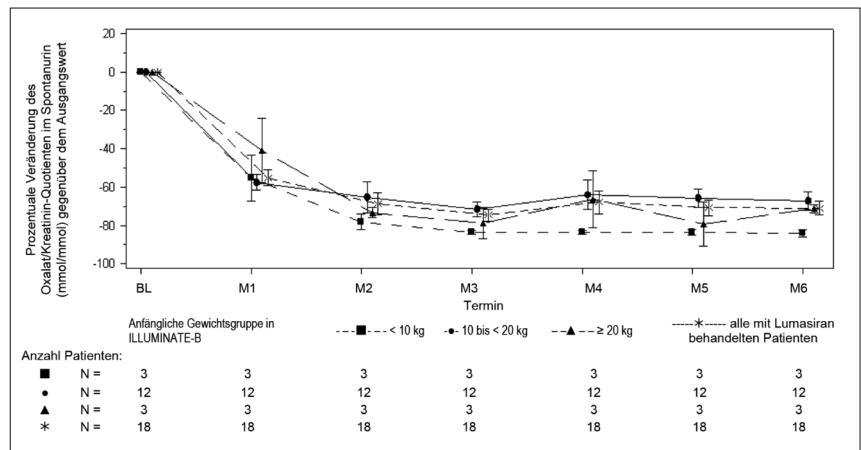


Abbildung 3: ILLUMINATE-B: Prozentuale Veränderung des Oxalat/Kreatinin-Quotienten im Spontanurin gegenüber dem Ausgangswert nach Monaten



(siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Nach subkutaner Gabe wird Lumasiran rasch absorbiert. Die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) beträgt 4,0 Stunden (Bereich: 0,5–12,0 Stunden). Bei Kindern und Erwachsenen mit PH1 und einem Gewicht ≥ 20 kg lagen die maximale Lumasiran-Konzentration im Plasma (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrationskurve vom Zeitpunkt Null bis zur letzten messbaren Konzentration nach Verabreichung ($AUC_{0-Endwert}$) nach einer empfohlenen Lumasiran-Dosis von 3 mg/kg bei jeweils 529 (205–1.130) ng/ml bzw. 7.400 (2.890–10.700) ng-h/ml. Bei Kindern unter 20 kg lagen die C_{max} und $AUC_{0-Endwert}$ von Lumasiran nach der empfohlenen Lumasiran-Dosis von 6 mg/kg bei jeweils 912 (523–1.760) bzw. 7.960 (5.920–13.300). Die Lumasiran-Konzentrationen waren bis zu 24–48 Stunden nach Verabreichung messbar.

Verteilung

In Plasmaproben gesunder Erwachsener zeigt Lumasiran in klinisch relevanten Konzentrationen eine mittelstarke bis starke Proteinbindung (77–85%). Bei einem erwachsenen Patienten mit PH1 beträgt die

Populationsschätzung für das scheinbare zentrale Verteilungsvolumen ($V_{d(f)}$) für Lumasiran 4,9 Liter. Lumasiran wird nach subkutaner Verabreichung primär in die Leber verteilt.

Biotransformation

Lumasiran wird durch Endo- und Exonukleasen zu kürzeren Oligonukleotiden metabolisiert. *In-vitro*-Studien zeigen, dass Lumasiran nicht über CYP450-Enzyme metabolisiert wird.

Elimination

Lumasiran wird primär über die Leber aus dem Plasma eliminiert. Gemäß gepoolten Daten von gesunden erwachsenen Personen und PH1-Patienten im Alter über 6 Jahren werden nur 7–26% der verabreichten Dosis als Lumasiran im Urin wiedergefunden. Die mittlere (%CV) terminale Plasmahalbwertszeit von Lumasiran beträgt 5,2 (47,0%) Stunden. Die Populationsschätzung für die apparente Plasma-Clearance betrug für einen typischen Erwachsenen mit 70 kg Körpergewicht 26,5 l/h. Lumasiran zeigte bei pädiatrischen und erwachsenen PH1-Patienten eine unbedeutende mittlere renale Clearance zwischen 2,0 und 3,4 l/h.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach einmaliger subkutaner Verabreichung von Dosen zwischen 0,3 und 6 mg/kg und Mehrfachdosen von 1 und 3 mg/kg einmal

monatlich oder 3 mg/kg vierteljährlich zeigte sich für Lumasiran eine lineare bis leicht nichtlineare, zeitunabhängige Pharmakokinetik im Plasma. Nach wiederholter einmal monatlicher oder vierteljährlicher Verabreichung kam es zu keiner Akkumulation von Lumasiran im Plasma.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Plasmakonzentrationen von Lumasiran spiegeln das Ausmaß oder die Dauer der pharmakodynamischen Aktivität von Lumasiran nicht wider. Die rasche und gezielte Aufnahme von Lumasiran in der Leber führt zu einer schnellen Verringerung der Plasmakonzentration. In der Leber hat Lumasiran eine lange Halbwertszeit. Dadurch kann die pharmakodynamische Wirkung über das monatliche oder vierteljährliche Dosierungsintervall aufrechterhalten werden.

Wechselwirkungen

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Lumasiran weder ein Substrat noch ein Inhibitor von Cytochrom P450 (CYP)-Enzymen ist. Es wird nicht erwartet, dass Lumasiran CYP-Enzyme hemmt oder induziert oder die Aktivität der Arzneistofftransporter moduliert.

Besondere Populationen

Ältere Patienten

Es wurden keine Studien an Patienten im Alter ≥ 65 Jahren durchgeführt. Das Alter war kein signifikantes Kovariat für die Pharmakokinetik von Lumasiran.

Geschlecht und ethnische Herkunft

In klinischen Studien wurden keine Unterschiede in der Plasmaexposition oder Pharmakodynamik von Lumasiran aufgrund des Geschlechts oder der ethnischen Herkunft festgestellt.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine Studien zu Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2). Begrenzte pharmakokinetische Daten zu Patienten mit leichter und vorübergehender Erhöhung des Gesamtbilirubins (Gesamtbilirubin $> 1,0$ bis $1,5 \times$ ULN) zeigten eine vergleichbare Plasmaexposition gegenüber Lumasiran und eine ähnliche Pharmakodynamik wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Nach Literaturdaten ist die hepatische Expression des Asialoglycoprotein-Rezeptors – also des für die Aufnahme von Lumasiran verantwortlichen Rezeptors – bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vermindert. Nichtklinische Daten deuten darauf hin, dass dies möglicherweise keinen Einfluss auf die Leberaufnahme oder die Pharmakodynamik bei therapeutischen Dosen hat. Die klinische Relevanz dieser Daten ist unbekannt.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (eGFR 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung waren die Plasmaexposition gegenüber Lumasiran und die Pharmakodynamik ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30 bis < 60 ml/min/1,73 m²) war C_{max} ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion; die AUC lag, basierend auf begrenzten Daten, 25 % höher. Zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15

bis < 30 ml/min/1,73 m²), Nierenerkrankung im Endstadium (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) oder die dialysepflichtig sind, liegen nur beschränkt klinische Daten vor (siehe Abschnitt 4.2). Bei dialysepflichtigen ESRD-Patienten innerhalb derselben Körpergewichtskategorie wurden vorübergehend ein 3- bis 7-fach höheres C_{max} und eine 2- bis 3,5-fach höhere AUC_{0–Endwert} beobachtet (siehe Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge). Allerdings fallen die Plasmakonzentrationen, ähnlich wie bei Patienten ohne Nierenfunktionsstörung, innerhalb von 24–48 Stunden unter die Nachweisgrenze ab.

Kinder und Jugendliche

Zu unter 1 Jahr alten Kindern liegen nur begrenzte Daten vor. Bei Kindern mit einem Körpergewicht < 20 kg war die C_{max} von Lumasiran aufgrund der nominell höheren Dosis von 6 mg/kg und der schnelleren Absorptionsrate um das 2-fache höher. Die Pharmakodynamik von Lumasiran war bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 4 Monaten bis 17 Jahren) trotz der vorübergehend höheren Plasmakonzentrationen bei Kindern mit einem Gewicht < 20 kg ähnlich wie bei Erwachsenen, was auf die rasche und vorwiegende Verteilung von Lumasiran in die Leber zurückzuführen ist.

Körpergewicht

Die empfohlenen Dosierungsschemata ergaben bei Kindern < 20 kg Körpergewicht ein bis zu 2-fach höheres C_{max}, während die AUC über die untersuchten Körpergewichte (6,2 bis 110 kg) ähnlich blieb.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten, nicht aber bei Affen, wurden mikroskopische Veränderungen in der Leber (z. B. hepatozelluläre Vakuolisierung, Mitose und Karyomegalie) beobachtet, begleitet durch eine Abnahme der Plasmafibrinogenspiegel und anderer Veränderungen von Laborwerten. Der Grund für die offensichtliche Nagetierspezifität ist nicht verstanden und die Relevanz für den Menschen ist unklar.

Lumasiran zeigte keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität und die prä- und postnatale Entwicklung bei Ratten. In embryofötalen Entwicklungsstudien bei Ratten und Kaninchen wurden skelettale Anomalien beobachtet, allerdings verglichen mit der therapeutischen Exposition beim Menschen in hohen Expositionsabständen. Die NOAELs lagen ungefähr 20- bis 70-mal höher (basierend auf einer monatlichen Exposition).

Eine Toxizitätsstudie zur Dosisfindung an neugeborenen Ratten ergab keine erhöhte Empfindlichkeit sich entwickelnder Ratten gegenüber der Toxikologie oder Pharmakologie von Lumasiran bei Expositionen, die im Vergleich zu den therapeutischen Expositionen beim Menschen zweimal höher lagen (basierend auf einer monatlichen Exposition).

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Beurteilung des kanzerogenen Potentials von Lumasiran durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Phosphorsäure 85 % (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Anbruch der Durchstechflasche ist das Arzneimittel sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Glas mit Fluorpolymer-beschichtetem Gummistopfen und Aluminiumversiegelung mit Flip-off-Knopf. Jede Durchstechflasche enthält 0,5 ml Injektionslösung.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel ist gebrauchsfertig und nur für die einmalige Anwendung vorgesehen.

Nur zur subkutanen Anwendung

- Die Materialien, die nicht in der Packung enthalten sind, aber für die Verabreichung notwendig sind sollten breitgehalten werden, darunter eine sterile Spritze (0,3 ml, 1 ml oder 3 ml), eine 18-Gauge (G) Nadel, sowie eine 25G- bis 31G-Nadel.
- Das benötigte Volumen von Oxlumo sollte anhand der empfohlenen gewichtsbasierten Dosierung berechnet werden (siehe Abschnitt 4.2).
- Zur Entnahme von Oxlumo aus der Durchstechflasche sollte eine 18-Gauge-Nadel verwendet werden. Die Durchstechflasche sollte aufrecht oder leicht geneigt gehalten werden und die abgeflachte Seite der Nadel sollte nach unten zeigen.
- Für Volumina unter 0,3 ml wird eine sterile 0,3-ml-Spritze empfohlen.
- Das Arzneimittel sollte mit einer sterilen 25-G- bis 31-G-Nadel mit einer Nadellänge von 13 mm oder 16 mm für die subkutane Injektion verabreicht werden.
- Hinweis: Dieses Arzneimittel sollte nicht in die 25-G- bis 31-G-Nadel gedrückt werden.
- Spritzen, Übertragungsnadeln und Injektionsnadeln dürfen nur einmal verwendet werden.

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml Injektionslösung



Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den örtlichen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1496/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. November 2020

10. STAND DER INFORMATION

11.2020

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt