

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ 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 Durchstechflasche enthält 94,5 mg Lumasiran in 0,5 ml.

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).

**Tabelle 1: Gewichtsbasierte Dosierung von Oxlumo**

| Körpergewicht | Initialdosis | Erhaltungsdosis |
|---------------|--------------|-----------------|
|---------------|--------------|-----------------|

|                       |                                       | <b>(die Erhaltungsdosis sollte einen Monat nach der letzten Initialdosis begonnen werden)</b> |
|-----------------------|---------------------------------------|---|
| 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)  |

#### *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  $\geq 65$  Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### *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  $1,5 \times$  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 m<sup>2</sup>) oder mittelschwerer (eGFR 30 bis  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15 bis  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), Nierenerkrankung im Endstadium (eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 Plasmaglykolatspiegel, 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 ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $1/10.000, < 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

**Tabelle 2: Nebenwirkungen**

| Systemorganklasse  | Nebenwirkung                                    | Häufigkeit  |
|--|---|-------------|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes                     | Abdominalschmerz <sup>a</sup>                   | Sehr häufig |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>b</sup> | Sehr häufig |

<sup>a</sup> Umfasst Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch, Schmerzen im Unterbauch, abdominale Beschwerden und abdominalen Druckschmerz.

<sup>b</sup> 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.

#### 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 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 (*HAOI*) 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.

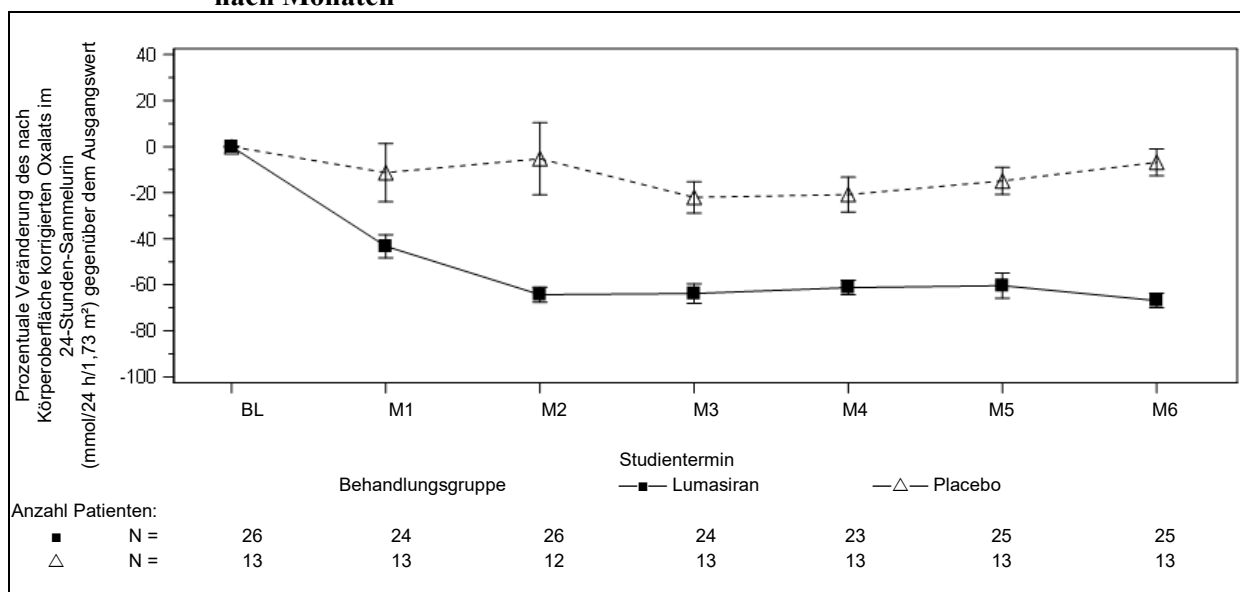
### *ILLUMINATE-A*

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)  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. 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, einschließlich 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 m<sup>2</sup>. Der mediane Oxalat/Kreatinin-Quotient im Spontanurin betrug zu Studienbeginn 0,21 mmol/mmol und der mittlere Plasmaoxalatspiegel zu Studienbeginn 13,1  $\mu$ mol/l. Insgesamt hatten 33,3 % der Patienten eine normale Nierenfunktion (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 48,7 % eine leichte Nierenfunktionsstörung (eGFR zwischen 60 und  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und 18 % eine mittelschwere Nierenfunktionsstörung (eGFR zwischen 30 und  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). 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.

**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 ( $\pm$  SEM) der prozentualen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert dargestellt.

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 ( $\leq 1,5 \times$  ULN), wie in Tabelle 3 dargestellt.

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

| Endpunkte   | Lumasiran (N = 26)          | Placebo (N = 13)        | Behandlungsdifferenz (95-%-KI) | p-Wert              |
|---|-----------------------------|-------------------------|--------------------------------|---------------------|
| Anteil Patienten mit Oxalatspiegeln im 24-Stunden-Sammelurin $\leq$ ULN <sup>‡</sup>                | 0,5 (0,3; 0,7) <sup>§</sup> | 0 (0; 0,2) <sup>§</sup> | 0,5 (0,2; 0,7) <sup>¶</sup>    | 0,001 <sup>#</sup>  |
| Anteil Patienten mit Oxalatspiegeln im 24-Stunden-Sammelurin von $\leq 1,5 \times$ ULN <sup>‡</sup> | 0,8 (0,6; 1,0) <sup>§</sup> | 0 (0; 0,2) <sup>§</sup> | 0,8 (0,5; 0,9) <sup>¶</sup>    | 0,0001 <sup>#</sup> |
| Prozentuale Verringerung des Oxalats im Plasma gegenüber Ausgangswert <sup>*‡</sup>                 | 39,8 (2,9) <sup>†</sup>     | 0,3 (4,3) <sup>†</sup>  | 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 m<sup>2</sup> 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.

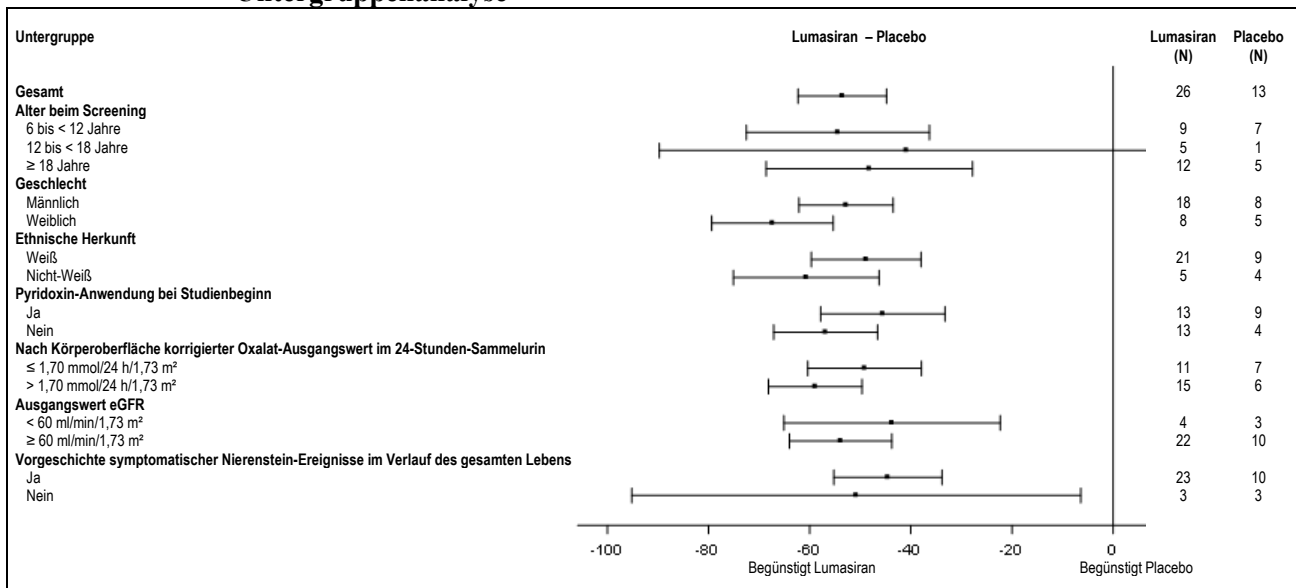
# p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit Stratifizierung gemäß nach Körperoberfläche korrigiertem Ausgangswert des Oxalats im 24-Stunden-Sammelurin ( $\leq 1,70$  vs.  $> 1,70$  mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>).



<sup>p</sup> Auswertung bei 23 Lumasiran- und 10 Placebo-Patienten mit Ausgangswerten, die eine Verringerung zuließen.

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 vorsezifizierten Untergruppen ähnlich, einschließlich Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft, Nierenfunktionsstörung, Anwendung von Pyridoxin (Vitamin B6) bei Studienbeginn und symptomatischer Nierenstein-Ereignisse in der Anamnese (Abbildung 2).

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



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.

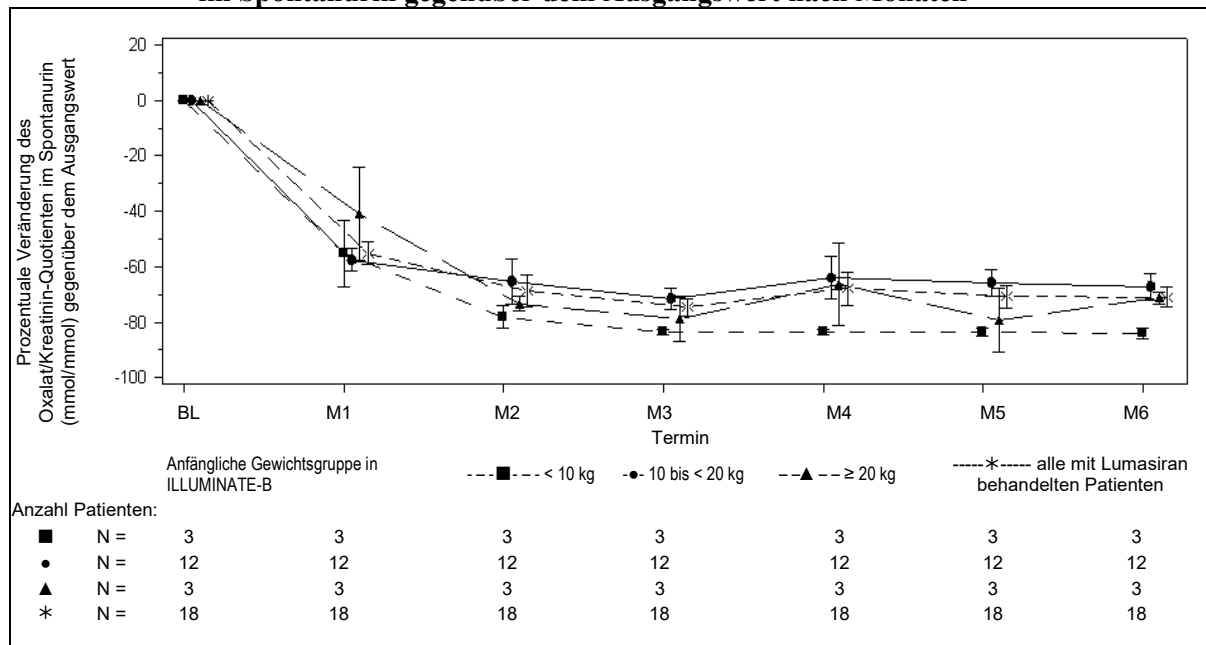
### ILLUMINATE-B

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 m<sup>2</sup> 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.

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



Neun Patienten erreichten nahezu eine Normalisierung ( $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ), darunter 1 Patient, der in Monat 6 eine Normalisierung ( $\leq \text{ULN}$ ) 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 (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 ( $t_{\text{max}}$ ) beträgt 4,0 Stunden (Bereich: 0,5–12,0 Stunden). Bei Kindern

und Erwachsenen mit PH1 und einem Gewicht  $\geq 20$  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 ( $AUC_{0-\text{Endwert}}$ ) 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  $AUC_{0-\text{Endwert}}$  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  $\geq 65$  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 m<sup>2</sup>) Nierenfunktionsstörung waren die Plasmaexposition gegenüber Lumasiran und die Pharmakodynamik ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30 bis  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 m<sup>2</sup>), Nierenerkrankung im Endstadium (eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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<sub>0-Endwert</sub> 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 zeigt.

- 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.

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:

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (marketing authorisation holder (MAH)) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Ein aktualisierter RMP wird zum {vom CHMP vereinbarter Zeitpunkt} vorgelegt.



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

### 2. WIRKSTOFF(E)

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

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

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:  
Natriumhydroxid  
Phosphorsäure 85 %  
Wasser für Injektionszwecke  
Packungsbeilage beachten.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung  
94,5 mg/0,5 ml  
1 Durchstechflasche

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1496/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Oxlumo

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

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

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

94,5 mg/0,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml Injektionslösung Lumasiran

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Oxlumo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Oxlumo beachten?
3. Wie wird Oxlumo verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Oxlumo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Oxlumo und wofür wird es angewendet?

##### Was ist Oxlumo?

Oxlumo enthält den Wirkstoff Lumasiran.

##### Wofür wird Oxlumo angewendet?

Oxlumo wird zur Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) bei Erwachsenen und Kindern jeden Alters verwendet.

##### Was ist PH1?

PH1 ist eine seltene Krankheit, bei der die Leber zu viel von einer bestimmten Substanz namens „Oxalat“ produziert. Die Nieren entfernen das Oxalat aus dem Körper, aus dem es über den Urin ausgeschieden wird. Bei Menschen mit PH1 kann sich das zusätzliche Oxalat in den Nieren anreichern und zu Nierensteinen und zu Nierenfunktionsstörungen führen. Oxalat kann sich auch in anderen Körperteilen wie Augen, Herz, Haut und Knochen ansammeln und Schäden verursachen. Dies wird als „Oxalose“ bezeichnet.

##### Wie wirkt Oxlumo?

Lumasiran, der Wirkstoff in Oxlumo, reduziert die Menge des von der Leber produzierten Enzyms Glykolatoxidase. Glykolatoxidase ist eines der an der Oxalatproduktion beteiligten Enzyme. Durch die Reduktion der Menge des Enzyms produziert die Leber weniger Oxalat und die Oxalatspiegel in Urin und Blut sinken. Dadurch können die Auswirkungen der Krankheit verringert werden.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Oxlumo beachten?

### Oxlumo darf nicht angewendet werden:

- wenn Sie stark allergisch gegen Lumasiran oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihnen Oxlumo verabreicht wird.

Ihr Arzt wird Sie möglicherweise auf Anzeichen einer metabolischen Azidose (Übersäuerung des Körpers) überwachen.

### Anwendung von Oxlumo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

### Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat. Ihr Arzt/Ihre Ärztin wird entscheiden, ob Sie Oxlumo einnehmen sollten, und dabei den erwarteten gesundheitlichen Nutzen für Sie ebenso wie die Risiken für Ihr ungeborenes Kind berücksichtigen.

### Stillzeit

Dieses Medikament kann in die Muttermilch übergehen und eine Wirkung auf Ihr Kind haben. Wenn Sie stillen, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt wird Ihnen bei der Entscheidung helfen, ob Sie abstillen oder die Behandlung abbrechen sollten.

### Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat voraussichtlich keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### Oxlumo enthält Natrium

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

## 3. Wie wird Oxlumo verabreicht?

### Wie viel Oxlumo wird verabreicht?

Ihr Arzt berechnet, wie viel des Arzneimittels Sie erhalten sollten. Die Menge hängt von Ihrem Körpergewicht ab. Ihr Arzt passt die Dosis gegebenenfalls an, wenn sich Ihr Körpergewicht ändert.

Ihre ersten Dosen (Initialdosen) erhalten Sie 3 Monate lang einmal monatlich. Einen Monat nach der letzten Initialdosis beginnen Sie dann mit der Erhaltungsdosis.

#### Körpergewicht unter 10 kg

- Initialdosen: 6 mg pro kg Körpergewicht, verabreicht einmal monatlich über 3 Monate.
- Erhaltungsdosis: 3 mg pro kg Körpergewicht, verabreicht einmal monatlich.

#### Körpergewicht von 10 kg bis unter 20 kg

- Initialdosen: 6 mg pro kg Körpergewicht, verabreicht einmal monatlich über 3 Monate.
- Erhaltungsdosis: 6 mg pro kg Körpergewicht, verabreicht alle 3 Monate.

#### Körpergewicht ab 20 kg

- Initialdosen: 3 mg pro kg Körpergewicht, verabreicht einmal monatlich über 3 Monate.
- Erhaltungsdosis: 3 mg pro kg Körpergewicht, verabreicht alle 3 Monate.



### **Wie wird Oxlumo verabreicht?**

Oxlumo wird Ihnen von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal verabreicht.

- Sie erhalten es als Injektion unter die Haut (subkutan) im Bauchbereich (Abdomen) oder in manchen Fällen in Ihren Oberarm oder Oberschenkel. Die Injektionen werden jeweils an unterschiedlichen Stellen verabreicht.
- Abhängig von Ihrer Dosis muss möglicherweise mehr als eine subkutane Injektion verabreicht werden.
- Ihr Arzt oder das Sie betreuende medizinische Fachpersonal injiziert nicht in Hautbereiche, die vernarbt, gerötet, entzündet oder geschwollen sind.

### **Wenn Sie eine größere Menge Oxlumo erhalten haben, als Sie sollten**

Im unwahrscheinlichen Fall, dass Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zu viel Oxlumo verabreicht (eine Überdosis), werden Sie auf mögliche Nebenwirkungen überwacht.

### **Wenn die Anwendung von Oxlumo vergessen wurde**

Wenn eine Dosis Oxlumo vergessen wurde, besprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wann Sie die nächste Dosis erhalten sollen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Oxlumo auftreten:

**Sehr häufig:** kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Rötung, Schmerzen, Juckreiz, Schwellung, Unwohlsein, Farbveränderungen, Anhäufung, Verhärtung, Ausschlag, Bluterguss oder Hautabschilferung an der Injektionsstelle (Reaktionen an der Injektionsstelle).
- Magenschmerzen oder Beschwerden im Bauchraum (Abdominalschmerz)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Oxlumo aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „verwendbar bis/verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Dieses Arzneimittel ist nur für die einmalige Anwendung vorgesehen. Es muss nach dem Öffnen der Durchstechflasche sofort verwendet werden.

Nicht über 30 °C lagern.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden alle Arzneimittel entsorgen, die nicht mehr verwendet werden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Oxlumo enthält

- Der Wirkstoff ist Lumasiran.
- Jede Durchstechflasche enthält Lumasiran-Natrium, entsprechend 94,5 mg Lumasiran.
- Die sonstigen Bestandteile sind Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid und Phosphorsäure 85 % (siehe „Oxlumo enthält Natrium“ in Abschnitt 2).

### Wie Oxlumo aussieht und Inhalt der Packung

Oxlumo ist eine klare, farblose bis gelbe Lösung zur Injektion unter die Haut.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche mit 0,5 ml Lösung zur einmaligen Anwendung.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### 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

### Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Tel: +357 22769946  
medinfo@genesispharmagroup.com

### Česká republika

Alnylam Czech s.r.o.  
Tel: 800 050 450 (+420 234 092 195)  
medinfo@alnylam.com

### Nederland

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

### Danmark

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

### Norge

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

### Deutschland

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

### Österreich

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

### Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 87 71 500

### Portugal

Alnylam Portugal  
Tel: 707201512 (+351 707502642)

medinfo@genesispharmagroup.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 5813 652  
medinfo@genesispharmagroup.com

### **Italia**

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

### **Ireland**

Alnylam Netherlands B.V.  
Tel: 1800 924260 (+353 7 667 05596)  
medinfo@alnylam.com

### **Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: +357 22769946  
medinfo@genesispharmagroup.com

medinfo@alnylam.com

### **România**

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

### **Slovenija**

Genesis Pharma Adriatic d.o.o  
Tel: +385 1 5813 652  
medinfo@genesispharmagroup.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

### **United Kingdom**

Alnylam UK Ltd.  
Tel: 08001412569 (+44 1628 878592)  
medinfo@alnylam.com

**Eesti, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország, Polska, Slovenská republika**  
Alnylam Netherlands B.V.  
Tel/Sími: +31 20 369 7861  
medinfo@alnylam.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.**

### **Weitere Informationsquellen**

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

<----->

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

### Gebrauchsanweisung

Nur zur subkutanen Anwendung.

- Halten Sie die Materialien bereit, die nicht in der Packung enthalten, aber für die Verabreichung notwendig sind, darunter eine sterile Spritze (0,3 ml, 1 ml oder 3 ml), eine 18-Gauge (G) Nadel, eine 25-G- bis 31-G-Nadel.
- Berechnen Sie die erforderliche Menge Oxlumo anhand der empfohlenen gewichtsbasierten Dosis. Beträgt die Dosis mehr als 0,5 ml, benötigen Sie mehr als eine Durchstechflasche. Das maximal zulässige Volumen für eine Einzelinjektion beträgt 1,5 ml. Wird mehr als 1,5 ml benötigt, müssen Sie möglicherweise mehr als eine subkutane Injektion verabreichen.

- Halten Sie die Durchstechflasche zum Aufziehen von Oxlumo aufrecht oder leicht geneigt. Achten Sie darauf, dass die abgeflachte Seite der Nadel nach unten zeigt.
- Halten Sie Nadel und Spritze senkrecht nach oben und klopfen Sie gegen die Spritze, damit etwaige Luftblasen aufsteigen. Sobald die Luftblasen aufgestiegen sind, drücken Sie den Spritzenkolben dann leicht hinunter, um überschüssige Luftblasen aus der Spritze zu entfernen. Stellen Sie sicher, dass sich die richtige Menge des Medikaments in der Spritze befindet.
- Verabreichen Sie das Arzneimittel mit einer sterilen 25G- bis 31G-Nadel mit einer Nadellänge von 13 mm oder 16 mm für die subkutane Injektion. Für Volumina unter 0,3 ml wird eine sterile 0,3-ml-Spritze empfohlen.
- Hinweis: Das Arzneimittel nicht in die 25G- bis 31G-Nadel drücken. Bei der Verwendung von 0,3-ml-(Insulin-)Spritzen Blasen nicht mit Kraft aus der Spritze drücken.
- Die Injektion kann in den Bauch, Oberarm oder Oberschenkel erfolgen. Achten Sie darauf, die Injektionsstelle zu wechseln. Verabreichen Sie das Arzneimittel nicht in Narbengewebe oder gerötete, entzündete oder geschwollene Hautbereiche.
- Hinweis: Halten Sie bei subkutanen Injektionen in die Bauchdecke einen Abstand von 2,0 cm zum Bauchnabel ein.
- Reinigen Sie den Bereich der vorgesehenen Injektionsstelle mit einem in Alkohol getränkten Tupfer und lassen Sie sie vollständig trocknen.
- Führen Sie die Injektion wie angewiesen durch. Nicht in eine Vene oder einen Muskel injizieren.
- Führen Sie die Nadel im rechten Winkel (90 Grad) ein, um die Injektion unmittelbar unter die Haut zu setzen. Bei Patienten mit wenig Unterhautgewebe sollte die Nadel in einem Winkel von 45 Grad eingeführt werden.
- Drücken Sie nicht auf den Kolben, während Sie die Nadel in die Haut einstechen. Sobald die Nadel unter der Haut liegt, lassen Sie die Hautfalte los und injizieren Sie die Dosis langsam und gleichmäßig. Warten Sie nach der vollständigen Injektion des Arzneimittels mindestens 5 Sekunden, bevor Sie die Nadel aus der Haut ziehen. Drücken Sie ggf. leicht mit einem Gazetupfer oder einem Wattebausch auf die Injektionsstelle. Setzen Sie die Nadelkappe nicht wieder auf.
- Hinweis: Achten Sie darauf, den Spritzenkolben nach dem Einführen der Nadel nicht zurückzuziehen, um Gewebeschäden, Hämatome und Blutergüsse zu vermeiden.
- Wenn mehr als eine Injektion für eine Einzeldosis Oxlumo benötigt wird, sollten die Injektionsstellen mindestens 2 cm voneinander entfernt liegen.
- Die Durchstechflasche nur einmal verwenden. Nach Verabreichung der Dosis ist nicht verwendetes Arzneimittel in der Durchstechflasche gemäß den vor Ort geltenden Bestimmungen zu entsorgen.
- Verwenden Sie Spritzen, Transferradeln und Injektionsnadeln nur einmal. Entsorgen Sie benutzte Spritzen und Nadeln gemäß den vor Ort geltenden Vorschriften.